

**OVER DE MOGELIJKE ROL VAN DE PREMOTORISCHE
CORTEX, DE VENTROLATERALE THALAMUSKERN, EN
DE COLLICULUS SUPERIOR BIJ DE VISUELE STURING
VAN ONAFHANKELIJKE HAND- EN VINGERBEWEGINGEN**

Een experimenteel onderzoek bij de aap

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. M. W. VAN HOF
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 11 JANUARI 1984 DES NAMIDDAGS
TE 3.45 UUR

DOOR

LOUIS CLEMENS MARIA MOLL

GEBOREN TE SCHIEDAM

1984

OFFSETDRUKKERIJ J.H. PASMANS B.V., 's-GRAVENHAGE

Promotor : Prof. dr. H.G.J.M. Kuypers

Co-referenten : Prof. dr. G.W. Bruyn
Prof. dr. M.W. van Hof

INHOUD

Hoofdstuk I	Algemene inleiding	5
Hoofdstuk II	Voorgeschiedenis	9
Hoofdstuk III	Aanleiding tot het huidige onderzoek	19
Hoofdstuk IV	Inleiding tot het huidige onderzoek	21
Hoofdstuk V	Enkele aspecten van de anatomie en functie van de te laederen structuren	27
Hoofdstuk VI	De apen, de operaties en de testmethoden	47
Hoofdstuk VII	Resultaten	63
Hoofdstuk VIII	Discussie	103
Hoofdstuk IX	Samenvatting	115
Over de relevantie van de beschreven onderzoeksresultaten voor de mens		119
Summary and Conclusions		123
Literatuurlijst		127
Dankwoord		141
Curriculum vitae		142

Dit proefschrift werd gedrukt met financiële steun van de dr. Eduard
Hoelenstichting te Wassenaar.

Hoofdstuk I

ALGEMENE INLEIDING

Dit proefschrift staat niet op zichzelf. Het beschrijft een onderzoek dat een directe voortzetting is van eerdere studies uit hetzelfde laboratorium (zie o.a. de dissertaties van Brinkman 1974, en van Haaxma 1976). Hierbij stond steeds de vraag centraal via welke hersenverbindingen of hersenstructuren de besturing van bewegingen plaats vindt.

Onder normale omstandigheden worden bewegingen uitgevoerd – gestuurd – op geleide van een samenspel van visuele en somatosensibele prikkels. In ons onderzoek ligt de nadruk op de bestudering van de *visuele* sturing van bewegingen en wel in het bijzonder op de visuele sturing van onderling onafhankelijke hand- en vingerbewegingen (evenals overigens in de voorafgaande studies van Brinkman en van Haaxma), welke bewegingen karakteristiek zijn speciaal voor de aap en voor de mens. Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van apen, bij wie laesies in de hersenen werden aangebracht.

Verschillende studies hebben waarschijnlijk gemaakt dat aan de sturing van dergelijke fijne gefractioneerde distale bewegingen zoals onafhankelijke vingerbewegingen, een andere organisatie ten grondslag ligt dan aan die van meer proximale bewegingen van bijvoorbeeld de gehele arm, of van arm- en handbewegingen in het kader van een beweging van het gehele lichaam.

Zo is na een eenzijdige verwijdering van de primair motorische schors in het achterste deel van de precentrale gyrus, bij de aap de contralaterale arm zeker niet nutteloos: na enige tijd zijn proximale bewegingen weer zeer goed mogelijk, terwijl bewegingen van de arm en de hand als integraal onderdeel van een activiteit van het gehele lichaam, zoals bijvoorbeeld bij lopen, springen of grijpen tijdens het springen, vrijwel feilloos kunnen worden uitgevoerd. Wat echter niet terugkeert is het vermogen om de vingers van deze hand onafhankelijk van elkaar te bewegen (Foerster 1936a, Denny-Brown en Botterell 1948, Penfield 1954, Passingham e.a. 1978, dit onderzoek).

Voor dergelijke onafhankelijke vingerbewegingen blijkt de primair motorische hersenschors in de precentrale gyrus van de contralaterale hersenhelft dus onontbeerlijk. Sturing van deze bewegingen zal dan ook plaats moeten vinden via afferente verbindingen naar deze primair motorische schors, en in het bijzonder naar het zogenaamde handgebied hiervan (het precentrale handgebied).

De *visuele* sturing van dergelijke distale bewegingen zal logischerwijs verlopen via verbindingen van "visuele" centra naar dit precentrale handgebied. Schematisch nu zijn er twee verbindingswegen binnen één hersenhemisfeer die hierbij een rol zouden kunnen spelen (figuur 1).

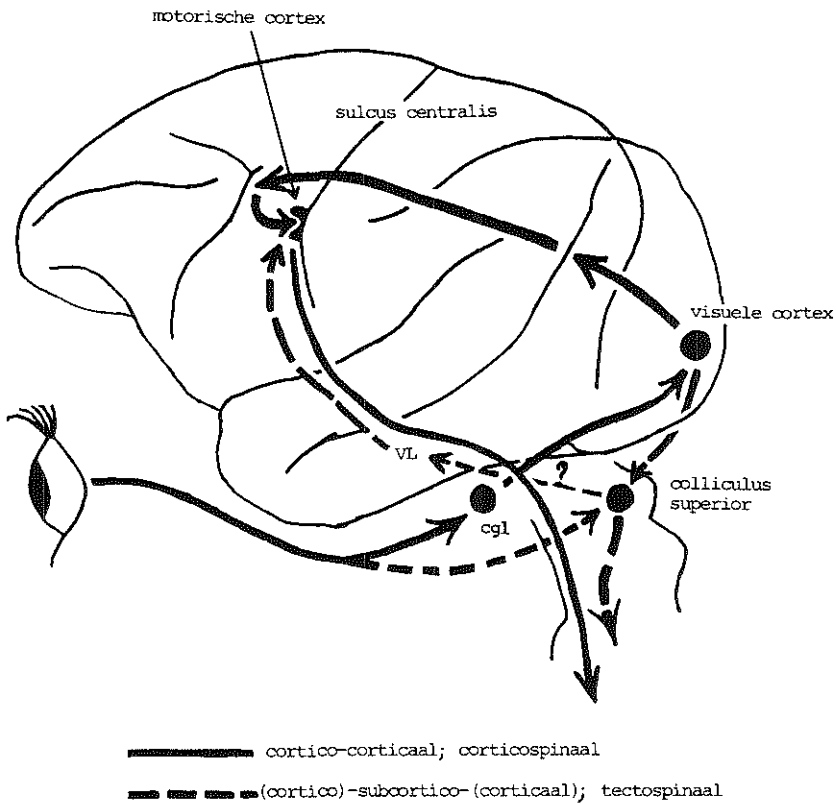
1. Corticocorticale verbindingen van de visuele schors in de occipitaalkwab naar het handgebied van de motorische schors in de frontaalkwab zonder tussenkomst van subcorticale neuronale kernen. Dit occipito-frontale corticocorticale traject verloopt waarschijnlijk voor een belangrijk deel via de zogenaamde premotorische schors (voor referenties zie hoofdstuk V).

2. Verbindingen van visuele centra naar de motorische schors via subcorticale structuren, bijvoorbeeld via de colliculus superior, een structuur die vezels krijgt zowel van de retina als ook van de visuele cortex. De eventuele anatomische wegen van dit tweede mogelijke traject naar de frontaalkwab zijn niet geheel bekend, maar mogelijk speelt hierin naast de colliculus superior ook die subcorticale structuur een rol, die massaal projecteert op de primair motorische schors: de ventrolaterale (VL) kern van de thalamus.

De vraag waarop ook dit proefschrift een antwoord wil geven is of de visuele besturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen voornamelijk verloopt via corticocorticale verbindingswegen, dan wel via een traject waarin ook subcorticale structuren een plaats hebben.

Eerder was gebleken dat er na een onderbreking in het bovengenoemde corticocorticale traject ter hoogte van de parieto-occipitale overgang, een stoornis ontstond in de visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen contralateraal (Haaxma en Kuypers, 1975). Hierbij bleken echter niet uitsluitend corticocorticale verbindingen, doch ook een beperkt aantal verbindingen met subcorticale structuren onderbroken te zijn, zodat de vraag niet ondubbelzinnig beantwoord was.

In het huidige onderzoek werd daarom getracht na te gaan welke rol corticale en welke rol subcorticale afferenten naar de motorische cortex spelen bij de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen,



Figuur 1. Schematische weergave van mogelijke intrahemisferische verbindingen tussen "visuele" en "motorische" gebieden bij de rhesusaap.

terwijl bovendien onderzocht werd of de colliculus superior, een subcorticale structuur, o.a. verbonden met de visuele cortex en de retina, hierbij een functie vervult.

Hierom werden bij een aantal dieren de premotorische corticale gebieden verwijderd, welke gebieden enerzijds een bron zijn van afferenten naar de motorische cortex, anderzijds het eindigings gebied vormen van het genoemde corticocorticale traject naar de frontale kwab. Bij andere dieren werden de vezelverbindingen tussen de premotorische en de motorische schors onderbroken door middel van een zogenaamde frontale leucotomie. Daarnaast werden bij een aantal andere dieren de genoemde subcorticale structuren gelaedeerd: aan de "motorische" zijde de voornaamste bron van

subcorticale afferenten naar de motorische schors, de VL kern van de thalamus, aan de “visuele” zijde de colliculus superior. De visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen werd na, en in de meeste gevallen ook vóór de laesies nauwkeurig bestudeerd en getest.

In de komende bladzijden zal eerst geschetst worden welke de lijnen zijn die tenslotte leidden tot het huidige onderzoek. Vervolgens volgt een korte beschrijving van wat bekend en voor het huidige onderzoek relevant is van de anatomie en functie van de te laederen gebieden: de motorische en de premotorische cortex, de VL kern van de thalamus en de colliculus superior. Daarna zal uitvoerig het huidige onderzoek ter sprake komen, waarna tenslotte discussie volgt.

Hoofdstuk II

VOORGESCHIEDENIS

Over het zogenaamde motorische systeem

Het huidige onderzoek is een voortzetting van een jarenlange studie onder leiding van Kuypers betreffende de besturing van de motoriek. Het kan dan ook maar nauwelijks begrepen worden zonder kennis van de voorgaande publicaties uit hetzelfde laboratorium. Dit noopt tot een kort overzicht van de voorafgaande onderzoeksresultaten (voor uitvoerige overzichten, zie o.a. de dissertatie van Brinkman 1974, van Haaxma 1976 en een overzichtsartikel van Kuypers 1982).

Kuypers nam als uitgangspunt dat de sturing van bewegingen logischerwijs plaats dient te vinden via afdalende baansystemen van de hersenen naar het ruggemerg en vandaar naar de spieren. Dergelijke afdalende baansystemen vinden hun oorsprong deels in de hersenschors en deels in de hersenstam, en eindigen op neuronen in de grijze stof van het ruggemerg, sommige op motorneuronen in de voorhoornen (motorische voorhoorn-cellen), de meeste op interneuronen in de zogenaamde intermediaire zone (een zone in het spinale grijs tussen de dorsale en de ventrale hoornen). De interneuronen hebben geen directe verbindingen met de spieren, maar kunnen het bewegingsapparaat slechts bereiken via de motorneuronen. Aangezien de afdalende banen hun motorische functie ontleen aan verbindingen met motorneuronen en de hiermee verbonden interneuronen, leek het logisch de bestudering van het motorische systeem aan te vangen met de bestudering van de organisatie van deze neuronen, d.w.z. van onder naar boven.

De motorneuronen in de voorhoorn liggen in het gehele ruggemerg grofweg gerangschikt in twee groepen: een mediale en een laterale motor-neuronale celgroep (Sprague 1948). De cellen uit de mediale groep innervieren axiale spieren, die in de laterale groep voornamelijk extremitéits-spieren. De laterale motorneuronale celgroep is dan ook het meest ontwikkeld in de cervicale en lumbosacrale intumescenties en is ook weer

somatotopisch gerangschikt: het ventromediale deel van de laterale motor-neuronale celgroep ter hoogte van de cervicale intumescentie innerveert voornamelijk schouderspieren, de cellen in het dorsolaterale deel meer distale armspieren, terwijl uiterst dorsolateraal, laag cervicaal, de motor-neuronen verbonden met de kleine handspieren gelegen zijn (Reed 1940, Sterling en Kuypers 1967) (zie figuur 2).

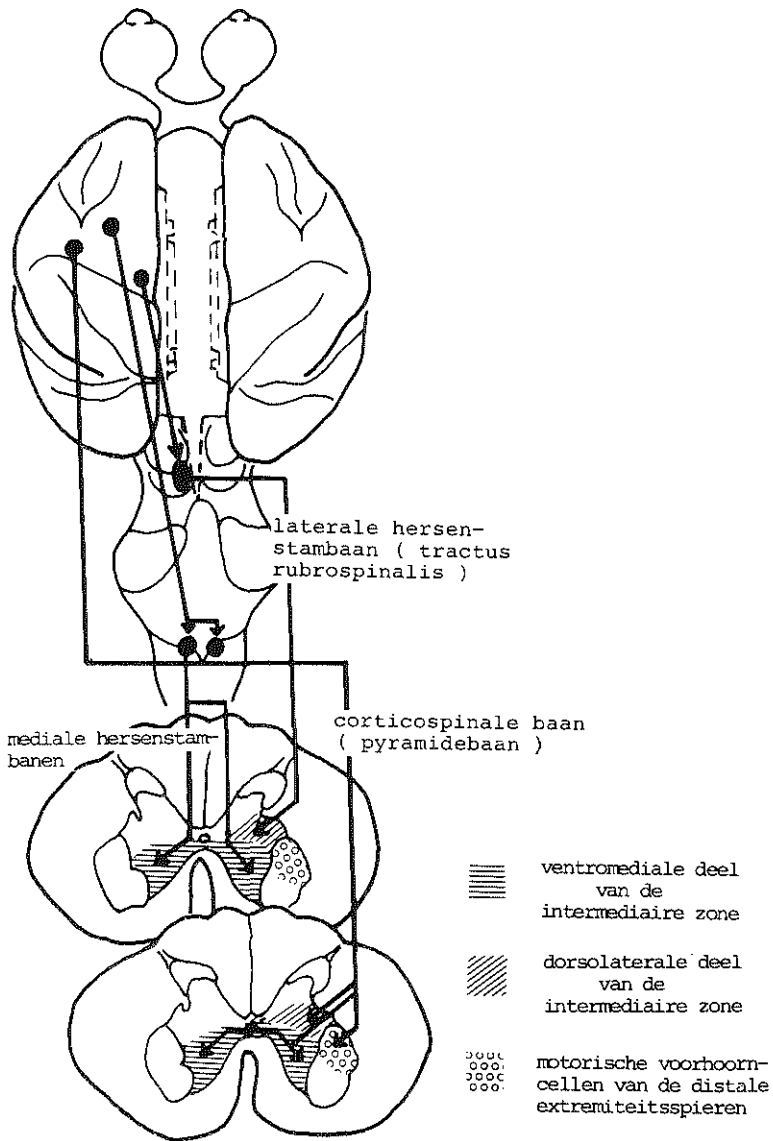
Het grootste deel van de afdalende vezels uit de hersenen eindigt niet direct op motorische voorhoorncellen, maar op interneuronen in de zogenaamde intermediaire zone van het ruggemerg (Kuypers e.a. 1962), welke interneuronen op hun beurt verbonden zijn met de motorische voorhoorncellen. Op grond van oudere retrograde en anterograde degeneratiestudies, lijken de interneuronen in het dorsale deel van de intermediaire zone voornamelijk naar de dorsolateraal gelegen motorneuronen van de distale extremitetsspieren te projecteren, terwijl de interneuronen in de meer mediale en ventrale delen van de intermediaire zone een veel groter projectiegebied lijken te hebben, waaronder de motorneuronale celgroepen, die meer proximale spieren innervieren (Sterling en Kuypers 1968, Rustioni e.a. 1971, Molenaar e.a. 1974).

Interessant in dit verband is nog het volgende. Recent is gebleken dat vanuit het ventromediale deel van de intermediaire zone veel lange propriospinale vezels ontspringen, hetgeen suggereert dat dit deel van de intermediaire zone een rol speelt bij synergistische bewegingen (zoals lopen, klimmen of springen). Vanuit het dorsolaterale deel van de intermediaire zone daarentegen ontspringen slechts korte propriospinale vezels, meestal binnen één segment, een organisatie die meer geïsoleerde spierbewegingen mogelijk maakt (Molenaar en Kuypers 1978).

De verschillende afdalende banen vanaf de hersenschors en de hersenstam eindigen op verschillende plaatsen van de interneuronale of de motorneuronale celgroepen in het ruggemerg. Dit suggereert dat de onderscheiden afdalende banen betrokken zijn bij verschillende soorten van bewegingen (zie figuur 2).

De corticospinale baan

De bekendste afdalende baan naar het ruggemerg is die vanaf de cortex: de corticospinale baan. Het grootste deel hiervan vindt zijn oorsprong in de sensori-motorische cortex rond de centrale sulcus en eindigt in veel diersoorten voornamelijk in de intermediaire zone en ook in de achterhoorn van het ruggemerg. Bij primaten, inclusief de mens, zendt de corticospinale



Figuur 2. Schematische weergave van de indirecte corticospinale verbindingen via afdalende hersenstambanen en de directe cortico-motorneuronale baan (pyramidebaan), en hun eindigingen in het spinale grijs. Ook de doorsnijding van de verschillende commissuren is aangegeven (vrij naar Brinkman, 1974).

baan bovendien ook vezels direct naar de motorische voorhoorncellen contralateraal en wel voornamelijk naar die motorneuronen die distale extremitetsspieren innervieren (de directe cortico-motorneuronale baan). Kuypers 1960, 1964, Phillips en Porter 1964, Schoen 1964, Liu en Chambers 1965, Kuypers en Brinkman 1970). Dergelijke directe cortico-motorneuronale verbindingen zijn dan ook bijvoorbeeld bij de kat afwezig, maar aanwezig bij de aap en bij de mens (Schoen 1964, Petras 1968, Kuypers 1973, Flindt-Egebak 1977). De verschillen in eindigingen van de corticospinale vezels in de verschillende diersoorten lijken also een weerspiegeling van het verschil in vermogen om fijne distale bewegingen te maken (Heffner en Masterton 1975). Bovendien blijkt de ontwikkeling van de directe cortico-motorneuronale verbindingen bij het jonge individu parallel te lopen aan de geleidelijke ontwikkeling van het vermogen onafhankelijke vinbergewegingen te maken (Kuypers 1962, Felix en Wiesendanger 1971, Lawrence en Hopkins 1972). De corticospinale verbindingen en in het bijzonder de directe cortico-motorneuronale vezels, lijken dus van groot belang voor de uitvoering van distale fijne vingerbewegingen. Ook recente electrofysiologische gegevens wijzen op een dergelijke organisatie (Lemon en Muir 1983, Muir en Lemon 1983).

Dit werd bovendien bevestigd door het feit dat na een doorsnijding van de corticospinale verbindingen door middel van een doorsnijding van de pyramidebanen bij de volwassen rhesus aap, de aanvankelijk bestaande parese van de extremitet zich voor een groot deel herstelde, vooral voor wat betreft armbewegingen. Het vermogen om onafhankelijke *vinger*bewegingen te maken keerde echter niet meer terug (Lawrence en Kuypers 1968a). Dit evenmin indien beide pyramidebanen vlak na de geboorte doorsneden werden, waaruit blijkt dat geen der andere motorische banen dit vermogen kan overnemen (Lawrence en Hopkins 1976). Het gedeeltelijk herstel van *arm*- en totale *hand*bewegingen na een dergelijke doorsnijding bij volwassen individuen moet toegeschreven worden aan impulsen via de afdalende hersenstambanen (Lawrence en Kuypers 1968a en b).

Tot zover de corticospinale baan.

De afdalende hersenstambanen

Voor wat betreft de eindigingen van de afdalende hersenstambanen naar het ruggemerg, bleek uit vroegere degeneratiestudies (Kuypers e.a. 1962, Kuypers 1964) dat deze bij de aap voornamelijk eindigen in de intermediaire zone. Met behulp van recentere anatomische methoden waarbij gebruik gemaakt wordt van axonaal transport, is dit gedeeltelijk bevestigd

(Edwards 1972, 1975, Holstege e.a. 1979, Martin e.a. 1979, Holstege en Kuypers 1982, Huerta en Harting 1982). Maar dit recentere onderzoek leverde ook nieuwe, deels onverwachte gegevens op. Bestond tevoren de overtuiging dat uitsluitend de cortex directe vezelverbindingen met de motorische voorhoorncellen kent, nu werd aangetoond dat diverse celgroepen in de lagere hersenstam ook direct verbonden zijn met motorische voorhoorncellen in het ruggemerg.

Zo kunnen afhankelijk van hun eindigingsgebied in het spinale grijs en deels ook op grond van hun verloop in de hersenstam en het ruggemerg, de afdalende hersenstambanen in drie groepen onderscheiden worden: twee groepen wier vezels voornamelijk eindigen in de intermediaire zone, een (ventro) mediale en een laterale groep, respectievelijk eindigend in het ventromediale en in het dorsolaterale deel van de intermediaire zone en een derde afdalende hersenstambaan, waarvan de vezels daarnaast ook voor een belangrijk deel eindigen in motorische voorhoorncellen.

De (ventro) mediale groep van descenderende hersenstambanen bleek voornamelijk bilateraal te eindigen en wel in het ventromediale deel van de spinale intermediaire zone, welk deel zoals gezegd verbonden is met motorneuronale celgroepen die axiale lichaamsspieren en proximale extremiteitsspieren innervieren. De verschillende delen van deze ventromediale baan vinden hun oorsprong in celgroepen in het midden van de hersenstam, o.a. de nucleus interstitialis van Cajal, de colliculus superior, de vestibulaire kernen, en in celgroepen in de mediale reticulaire formatie van mesencephalon, pons en medulla oblongata (Edwards 1972, 1975, Kuypers en Maisky 1975, Martin e.a. 1979, Holstege en Kuypers 1982, Huerta en Harting 1982), allen celgroepen sterk onderling verbonden en waarschijnlijk van belang bij oriënterende bewegingen van hoofd en lichaam (zie voor een overzicht ook Kuypers 1981, 1982).

De laterale afdalende hersenstambaan bleek niet bilateraal maar contralateraal in het ruggemerg te eindigen en wel in het meer dorsolaterale deel van de intermediaire zone, welk deel voornamelijk verbonden is met de meer lateraal gelegen motorische voorhoorncellen die distale extremiteitsspieren besturen. Deze contralateraal eindigende hersenstambaan bleek voor het grootste deel afkomstig uit het magnocellulaire deel van de nucleus ruber (Kuypers e.a. 1962, Castiglioni e.a. 1978). Deze baan is dus vrijwel identiek met de rubrospinale baan, die alvorens af te dalen direct na z'n oorsprong kruist in het ventrale mesencephale tegementum. Naast een eindiging in het dorsolaterale deel van de intermediaire zone is recentelijk gesuggereerd dat de rubrospinale baan bij de aap ook enige eindigingen heeft direct op motorische voorhoorncellen, verbonden met distale extremiteitsspieren

(Shapovalov 1975). Opgemerkt moet worden dat bij de mens de rubrospinale baan slechts uit een gering aantal vezels bestaat en dat deze baan bij de mens daarom waarschijnlijk niet een grote rol kan spelen bij de uitvoering van distale gefractioneerde bewegingen van de hand (Nathan en Smith 1982).

De suggesties naar aanleiding van de bovenbeschreven anatomische organisatie voor wat betreft de functie, worden door de elegante gedragsproeven van Lawrence en Kuypers (1965, 1968a en b) krachtig gesteund: na stapsgewijze onderbreking van de beschreven afdalende baansystemen, bleken deze duidelijk te verschillen in verfijning met betrekking tot de sturing van bewegingen. Uit deze proeven kon geconcludeerd worden dat het phylogenetisch oudere baansysteem dat mediaal in de hersenstam descendeert als het ware het basale motorische mechanisme is, waarop de laterale hersenstambaan en de directe cortico-motorneuronale baan gesuperponeerd zijn. Deze mediale groep van afdalende hersenstambanen speelt vooral een rol bij bewegingen van het gehele lichaam, zoals het handhaven van de houding, of bij extremitetsbewegingen die niet onafhankelijk, maar als deel van - geïntegreerd in - een bewegingspatroon van het gehele lichaam verlopen (zoals bijvoorbeeld oriënterende bewegingen van hoofd en hals, of synergistische bewegingen van de extremiteten bij lopen en springen). Het laterale afdalende baansysteem vanuit de hersenstam en in het bijzonder de rubrospinale baan, maakt daarenboven een afzonderlijke, onafhankelijke beweging van een extremité contralateraal mogelijk, in het bijzonder distaal zoals bewegingen van de hand, waarbij de vingers niet afzonderlijk van elkaar maar tegelijkertijd in beweging komen (totale grijpbeweging, "power grip", Napier 1956). De verfijning wordt als het ware vervolmaakt door de corticospinale verbindingen en bij hogere primaten waarschijnlijk voornamelijk door de directe cortico-motorneuronale vezels, waardoor o.a. de vingers van de contralaterale hand zeer precies en onafhankelijk van elkaar bewogen kunnen worden (zogenaamde pincetgreep, "precision grip", Napier 1956).

Op grond van recent onderzoek kan naast de genoemde mediale en laterale baansystemen vanaf de hersenstam, die voornamelijk eindigen in de intermediaire zone, nog een *derde groep van afdalende hersenstambanen* onderscheiden worden. Deze laatste groep ontspringt voornamelijk in de nucleus coeruleus en subcoeruleus in het tegmentum van de pons en in de raphekernen en delen van de mediale reticulaire formatie van de medulla oblongata (Kuypers en Maisky 1975), en blijkt te eindigen niet alleen op spinale interneuronen, maar ook op motorneuronen (Holstege e.a. 1979, Holstege en Kuypers 1982). In tegenstelling tot de cortico-motorneuronale

verbindingen geven deze subcortico-motorneuronale verbindingen echter veel collateralen af (Martin e.a. 1981, Huisman e.a. 1982) en deze laatste verbindingen lijken daarom onderdeel van een meer diffuus afdalend systeem te zijn. Het lijkt dan ook niet goed voorstelbaar dat via deze indirecte subcortico-motorneuronale verbindingen een beperkt aantal motorneuronen geactiveerd kan worden zoals vereist bij de uitvoering van fijne gefractioneerde onafhankelijke vingerbewegingen en op grond hiervan is het niet waarschijnlijk dat deze verbindingen bij dergelijke bewegingen een belangrijke rol spelen. Bovendien was gebleken dat een doorsnijding van de pyramidebaan, maar ook een laesie van de precentrale motorische cortex, welke beide laesies de genoemde subcortico-motorneuronale verbindingen intact laten, de uitvoering van fijne distale onafhankelijke hand- en vingerbewegingen permanent onmogelijk maakt (Lawrence en Kuypers 1968a, Lawrence en Hopkins 1976, Passingham e.a. 1978).

Wat de rol van deze directe verbindingen vanuit de lagere hersenstam met de motorische voorhoorncellen dan wel zou kunnen zijn, is nog niet geheel duidelijk. Gebleken is dat een deel van deze verbindingen o.a. noradrenaline en serotonine bevat (Nygren en Olson 1977, Bowker e.a. 1981), welke zogenaamde neurotransmitters een fasciliterende invloed blijken te hebben op de activiteit van motorische voorhoorncellen en dus waarschijnlijk op bewegingen (White en Neuman 1980). Op grond hiervan en ook op grond van het feit dat het gebied van de nucleus coeruleus en subcoeruleus en ook dat van de raphekernen verbonden is met delen van het zogenaamde libische systeem (zie o.a. Sakai e.a. 1977, Hopkins en Holstege 1978, voor uitvoerige referenties zie ook Kuypers en Huisman 1982), heeft Kuypers onlangs de interessante suggestie gedaan dat via deze baansystemen mogelijk de motivatie bij de uitvoering van bewegingen tot uitdrukking komt (Kuypers 1982).

Verbindingen van de frontale cortex naar de celgroepen in de hersenstam van waaruit de afdalende hersenstambanen ontspringen

Zowel de frontale cortex als ook celgroepen in de hersenstam projecteren dus beide op het ruggemerg. Zij zijn echter ook onderling weer verbonden, waarbij er weer eenzelfde organisatie valt te herkennen: de frontale cortex zendt bilateraal vezels naar die kernen in de hersenstam die via de mediale afdalende baan bilateraal op het ruggemerg projecteren, doch unilateraal (ipsilateraal) naar de rode kern die slechts unilateraal (contralateraal) via de laterale hersenstambaan verbinding heeft met het spinale grijs (Kuypers en Lawrence 1967, Künzle 1978, Hartmann-von Monakow e.a. 1979). De

frontale corticale gebieden zijn dus zowel direct als indirect verbonden met het ruggemerg, direct via de corticospinale baan en indirect via tussenschakeling in de hersenstam.

Uit welk deel van de cortex nu zijn deze afdalende "motorische" banen afkomstig? Bilaterale verbindingen van de frontale cortex met het ruggemerg (direct of indirect), blijken voornamelijk afkomstig van de "premotorische" corticale gebieden, nl. het rostrale deel van de precentrale gyrus en het aangrenzende caudale deel van area 6 (zie hoofdstuk V onder "de premotorische cortex"). De unilaterale (contralaterale) verbindingen (direct en indirect via de "nucleus ruber") van de frontale cortex met het ruggemerg en vooral die met de motorische voorhoorn cellen, zijn afkomstig van het caudaal gelegen deel van de precentrale gyrus, voornamelijk van de zogenaamde primair motorische schors vlak vóór de centrale sulcus (Kuypers en Brinkman 1970, Catsman-Berrevoets en Kuypers 1976). Een dergelijke anatomische rostro-cudale corticale organisatie bevestigde de eerdere uitkomsten van stimulatieproeven waarbij prikkeling van de frontale cortex vlakbij de centrale sulcus voornamelijk distale bewegingen van de afzonderlijke extremiteiten bleek op te wekken, terwijl bij prikkeling meer rostraal ook proximale extremitetsbewegingen en bewegingen van de romp bleken te ontstaan (Woolsey e.a. 1952, Woolsey 1958).

Samenvattend blijkt dus dat elke hersenhelft contralateraal verbonden is met zowel het ventro-mediale als ook het dorsolaterale deel van de intermediaire zone en bovendien ook met motorneuronen van distale extremitetsspieren, maar ipsilateraal slechts connecties heeft met het ventromediale deel van de intermediaire zone.

Bovenstaande onderzoeksresultaten suggereren dat elke hersenhelft, althans bij de aap, contralateraal een volledige controle heeft over bewegingen van de arm en hand, inclusief fijne onafhankelijke vingerbewegingen, maar ook ipsilateraal een controle over de bewegingen van de arm uitoefent, zij het een onvolledige en slechts voor wat betreft proximale armbewegingen of synergistische arm- en lichaamsbewegingen.

Deze suggesties op basis van de anatomische organisatie werden bevestigd door de gedragsstudies van Brinkman en Kuypers (1973). In hun "split-brain" dieren, waarbij zowel het chiasma opticum als de telencephale en diëncephale commissuren doorsneden waren, beperkten zij de visuele informatie tot één hemisfeer door één oog dicht te plakken. Hierdoor konden prikkels uit het linker oog uitsluitend de linker hemisfeer bereiken en omgekeerd. Vervolgens werd de visuele sturing van de arm en hand zowel

ipsi- als contralateraal aan het ziende oog (of, anders gezegd, aan de ziende hemisfeer) bestudeerd. De dieren werden getest op een speciaal testbord. Hierin bevonden zich kleine holten waarin voedselbrokjes pasten die goed te zien maar moeilijk of niet te voelen waren, en slechts gepakt konden worden via groeven die naar holten, en dus naar de voedselbrokjes leidden. In deze testsituatie nu bleken de dieren de hand en vingers contralateraal aan het open oog (dat is contralateraal aan de "ziende" hersenhelft) goed visueel te kunnen sturen naar de open groeven, waardoor het voedselbrokje direct gepakt kon worden. Met de ipsilaterale arm echter (dat is contralateraal aan de "blinde" hemisfeer), brachten de dieren de hand weliswaar min of meer nauwkeurig naar het voedselbrokje, maar de vingers begonnen het bord rond het brokje op de tast te exploreren op zoek naar de groeven alsof de dieren blind waren.

De hypothese dat bij de aap elke cerebrale hemisfeer in staat is *beide armen* te sturen, maar onafhankelijke *hand-* en *vingerbewegingen* slechts *contralateraal*, was althans voor de visuele modaliteit, hiermee krachtig gesteund. Eenzelfde functionele organisatie bestaat waarschijnlijk ook bij de mens (zie Geschwind 1965, 1975, Sperry e.a. 1969, Zülch 1975).

Hoofdstuk III

AANLEIDING TOT HET HUIDIGE ONDERZOEK

Nu het duidelijk was dat fijne manipulatieve onafhankelijke hand- en vingerbewegingen gestuurd worden vanuit de contralaterale hemisfeer, was het van belang na te gaan welke verbindingen binnen één hemisfeer de sturing van dergelijke distale beweigen mogelijk maakt.

Zoals al gezegd is de uitvoering van dergelijke bewegingen afhankelijk van het handgebied van de primair motorische cortex in de precentrale gyrus en dient sturing van dergelijke fijne gedifferentieerde bewegingen van hand en vingers logischerwijs plaats te vinden via afferente verbindingen naar dit precentrale handgebied. Dergelijke afferenten zijn afkomstig van andere corticale gebieden (via corticocorticale verbindingen) en vanuit subcorticale structuren waarvan de belangrijkste is het ventrolaterale kerncomplex van de thalamus (voor referenties, vide infra).

Intrahemisferische corticocorticale verbindingen naar de frontale kwab die eventueel een rol zouden kunnen spelen bij de visuele sturing van bewegingen, zijn afkomstig uit occipitale, achterste pariëtale en ook temporale corticale gebieden, welke gebieden op hun beurt weer vezels krijgen van de visuele cortex in de occipitale kwab (Kuypers e.a. 1965, Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Chavis en Pandya 1976) (zie figuur 3).

Een eenzijdige occipitale lobectomie bij apen met een telencephale en diëncephale commissurotomie bleek de visuele sturing van de contralaterale hand en vingers duidelijk te beïnvloeden: de hand en vingers contralateraal aan de occipitale lobectomie gedroegen zich als de hand contralateraal aan de "blinde" hemisfeer in de proeven van Brinkman en Kuypers (1973) (Haaxma en Kuypers 1975). De occipitale kwab bij de aap leek dus van belang voor de visuele sturing van contralaterale onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

Vervolgens bleek dat na een eenzijdige doorsnijding van de occipito-frontale corticocorticale verbindingen in dergelijke "split-brain" apen eenzelfde defect van het visueel gestuurde contralaterale handgedrag als na de occipitale lobectomie ontstond (Haaxma en Kuypers 1975). Dit laatste

overigens in tegenstelling tot wat Myers e.a. (1962) ongeveer tien jaar tevoren vonden, die toen na een dergelijke pariëto-occipitale leucotomie geen visuo-motorisch defect aan de contralaterale hand en vingers konden aantonen. Hun testsituatie echter leek niet subtiel genoeg en testte waarschijnlijk slechts visueel gestuurde bewegingen van de gehele arm, terwijl de sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen in hun testsituatie op de tast plaatsvond.

De waarnemingen van Haaxma en Kuypers (1975) bij apen na een occipitale lobectomie en een pariëto-occipitale leucotomie, suggereren dat het corticocorticale traject van de occipitaalkwab naar de frontale kwab een belangrijke rol speelt bij de visuele sturing van de contralaterale onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Echter nog niet overtuigend.

Bij het histologische onderzoek was namelijk gebleken dat de pariëto-occipitale leucotomie niet alleen corticocorticale verbindingen naar de frontaalkwab, doch ook enkele descenderende verbindingen doorsneden had, zoals bleek uit de degeneratie van een deel van het lateroposterior - pulvinar kerncomplex van de thalamus, welk thalamisch kerncomplex zowel verbindingen heeft met de visuele cortex als ook met de colliculus superior (Benevento en Fallon 1975, Benevento en Rezak 1976, Ogren en Hendrickson 1976, 1977 en 1979). De laesie van deze descenderende verbindingen zou daarom aan het waargenomen defect hebben kunnen bijdragen.

Bovendien behoeft ook het visuomotorische defect na de occipitale lobectomie niet uitsluitend te berusten op een veranderde activiteit in de corticocorticale verbindingen naar de frontale kwab. De visuele cortex in de occipitaalkwab is n.l. (zie hoofdstuk V) intensief verbonden met de colliculus superior en verschillende studies suggereren een interactie tussen de visuele cortex en de ipsilaterale colliculus superior, in die zin dat voor een goed functioneren van de colliculus superior de visuele cortex waarschijnlijk vereist is (zie o.a. Sprague 1966, Schiller e.a. 1974).

Het waargenomen defect in de visueel geleide onafhankelijke vingerbewegingen na een eenzijdige occipitale lobectomie als ook na een eenzijdige pariëto-occipitale leucotomie, zou daarom ook verklaard kunnen worden door een veranderde activiteit in een cortico-subcortico-corticaal circuit waarin de colliculus superior mogelijk een centrale rol speelt.

De vraag of de corticocorticale verbindingen van de occipitale naar de frontale schors nu wel of niet van eminent belang zijn in dit opzicht was dus niet geheel beantwoord. Daarom diende het onderzoek te worden voortgezet.

Hoofdstuk IV

INLEIDING TOT HET HUIDIGE ONDERZOEK

Ook in de huidige studie werden de visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen onderzocht. Dit enerzijds na *corticale* laesies en wel ter hoogte van de "premotorische" corticale gebieden, (welke gebieden een bron zijn van corticale afferenten naar de primair motorische schors en bovendien een belangrijk eindigingsgebied vormen van het corticocorticale traject van achterste corticale gebieden naar de frontale kwab). Anderzijds na laesies in twee *subcorticale* centra: de ventrolaterale thalamuskern, een belangrijke bron van subcorticale afferenten naar de motorische cortex, en de colliculus superior, die verbonden is met de visuele cortex en bovendien ook vezels uit de retina krijgt.

Voor wat betreft het occipito-frontale *corticocorticale* traject bij de aap is het volgende van belang. Corticale verbindingen naar de frontale kwab mogelijk van betekenis voor de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen, zijn zoals eerder vermeld, afkomstig uit de occipitale kwab en uit de achterste gedeelten van de pariëtale en temporale kwabben, gebieden die vezels ontvangen van de primaire visuele cortex, de area striata (Kuypers e.a. 1965, Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Chavis en Pandya 1976). Deze verbindingen eindigen merendeels niet in het handgebied van de primair motorische schors, doch in aangrenzende corticale gebieden meer naar voren: het meer rostrale deel van de precentrale gyrus, de schors boven en onder de sulcus arcuatus (de premotorische cortex in sensu strictu) (zie figuur 3), in de supplementair motorische cortex en bovendien ook in het gebied binnen de sulcus arcuatus, het zogenaamde frontale oogveld.

Als in het vervolg gesproken wordt van de premotorische corticale gebieden, zullen meestal deze frontale eindigingsgebieden tesamen bedoeld worden.

Het merendeel van deze premotorische corticale gebieden projecteert naar de motorische schors (Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Pandya en Vignolo 1971), terwijl enkele delen van deze gebieden speciaal naar het precentrale handgebied projecteren, en wel de caudale zijde van de

sulcus arcuatus, het gebied rond de bovenste precentrale sulcus (sulcus precentralis superior of superior precentral dimple) en ook de supplementair motorische cortex (Matsumura en Kubota 1979, Muakkassa en Strick 1979).

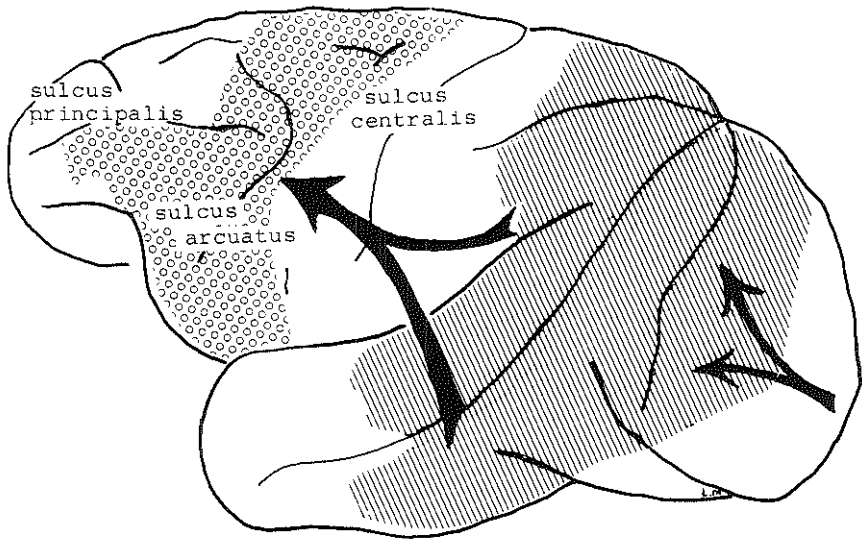
Deze anatomische gegevens suggereren dat er een indirect corticocorticaal baansysteem bestaat vanuit occipitale, achterste pariëtale en temporale gebieden naar het handgebied van de motorische cortex en wel via de meer rostraal gelegen premotorische corticale gebieden (zie figuur 3).

Als nu de waargenomen stoornis in de visueel gestuurde contralaterale hand- en vingerbewegingen na een eenzijdige doorsnijding van de witte stof ter hoogte van de pariëto-occipitale overgang (Haaxma en Kuypers 1975) veroorzaakt werd door een laesie van de corticocorticale verbindingen naar de frontale kwab, dan zou men verwachten dat een ablatie van de bovengenoemde premotorische eindigingsgebieden van dit corticale traject resulteert in een vergelijkbaar visuomotorisch defect.

Om deze hypothese te testen werden in een aantal dieren de bovengenoemde premotorische schorsgebieden eenzijdig verwijderd en het effect hiervan op de visuele sturing van de onafhankelijke vingerbewegingen bestudeerd (zie hoofdstuk VI, "de apen, de operaties en de testmethoden"). Hierbij werd gebruik gemaakt van hetzelfde "rozet" als in de studie van Haaxma en Kuypers (1975), zij het dat de testsituatie enigszins gewijzigd werd (visueel rozet, visuele testschijf, zie hoofdstuk VI).

Een probleem was echter dat bij het maken van laesies zo dicht bij het primair motorische handgebied, dit laatste gebied uiteraard ook gemakkelijk beschadigd kon worden. Hierdoor zou een eventueel waargenomen defect in de sturing van de onafhankelijke hand- en vingerbewegingen op het "visuele rozet" niet berusten op een visuomotorisch, maar op een zuiver motorisch defect, d.w.z. op een onmogelijkheid de vereiste bewegingen uit te voeren. Een eventueel zuiver motorisch defect zou echter vanzelfsprekend ook tot uiting moeten komen bij sturing door een andere sensorische modaliteit, namelijk de tast. Daarom werd een speciale test ontworpen waarbij de apen dezelfde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen moesten uitvoeren als vereist op het visuele rozet, nu echter niet op geleide van visuele, doch op geleide van somatosensibele informatie (somatosensibele test, zie hoofdstuk VI).

De dieren werden ook nog in een andere testsituatie onderzocht. Tevoren was namelijk opgevallen dat dieren met een eenzijdige pariëto-occipitale leucotomie niet alleen de onafhankelijke bewegingen van de contralaterale hand en vingers moeilijk meer visueel konden sturen, maar



Figuur 3a. Corticocorticale verbindingen van occipitale en achterste parietale cortex naar premotorische corticale gebieden (vrij naar Pandya en Kuypers 1969 en, Jones en Powell 1970).



Figuur 3b. Verbindingen van de premotorische en supplementaire motorische cortices naar het handgebied van de primaire motorische cortex (ibid.).

ook een gestoord visueel gestuurd reikgedrag van de arm vertoonden. Als namelijk een voedselbrokje aan de buitenkant van de kooi werd gepresenteerd, dan bleek de intacte arm naar het voer te reiken via een gat onderaan de voorkant van de kooi, waaronder het voedselbakje hing, d.w.z. via een omtrekkende beweging. Daarentegen probeerden de dieren met de hand en arm contralateraal aan de pariëto-occipitale leucotomie rechtstreeks naar het voedsel te reiken waarbij zij de hand en arm tussen de spijlen van de kooi door trachtten te wringen. Het leek interessant om te onderzoeken of een laesie van het rostrale eindigingsgebied van het doorsneden corticocorticale traject eenzelfde stoornis zou geven. Daarom werd bij verscheidene dieren meer formeel onderzocht of de aangedane hand in staat was naar voedsel te reiken om een transparant obstakel heen (zie hoofdstuk VI).

Bij alle dieren werd ook een commissurotomie verricht. Dit om een eventuele invloed vanuit de andere hersenhelft op de activiteit van het precentrale handgebied te voorkomen. De commissurotomie omvatte bij vrijwel alle dieren de telencephale, diëncephale en colliculaire commissuren. Bij een aantal dieren echter werd een nog uitgebreidere commissurotomie verricht. Het is namelijk gebleken (vide supra) dat bij het uitvoeren van onafhankelijke *hand*bewegingen zeer waarschijnlijk niet alleen de corticospinale maar ook de rubrospinale baan (het belangrijkste deel van de laterale afdalende hersenstambaan) een grote rol speelt (Lawrence en Kuypers 1968b, Kohlerman e.a. 1982). Om te voorkomen dat de activiteit van de rubrospinale baan een eventueel defect in de visuele sturing van de hand- en vingerbewegingen op basis van een frontale corticale laesie althans ten dele zou maskeren, werd bij een aantal dieren de commissurotomie "verlengd" tot in het ventrale mesencephale tegmentum, waarin o.a. de kruising van de rubrospinale banen gelegen is.

Bij een aantal andere dieren werden geen ablaties uitgevoerd, maar werd eenzijdig een leucotomie verricht net rostraal van de precentrale motorische schors, d.w.z. op de overgang van de premotorische en de motorische schorsgebieden. Hierdoor worden theoretisch niet alleen de afferente verbindingen van de premotorische corticale gebieden naar het precentrale handgebied onderbroken, doch waarschijnlijk ook de afferenten naar de premotorische schors vanuit caudaal gelegen cortices.

De primair motorische schors en in het bijzonder het precentrale handgebied krijgt niet alleen vezels van de meer rostraal gelegen premotorische corticale gebieden. Een ander belangrijk contingent corticale afferenten is afkomstig van de postcentrale gyrus (Jones en Powell 1969, 1970),

waarin de zogenaamde primair somatosensibele schors. Ter vergelijking werd daarom bij één dier naast een premotorische laesie in de ene hemisfeer een postcentrale gyrus laesie in de andere hemisfeer uitgevoerd, waarna het hand- en vingergedrag van beide handen op de visuele en de somatosensibele testen onderzocht en vergeleken werd.

Een belangrijke bron van *subcorticale* afferenten naar de primair motorische schors, is de ventrolaterale (VL) kern van de thalamus (Walker 1934, 1936; Chow en Pribram 1956). Bij een aantal dieren werd gepoogd de bijdrage van deze afferenten aan de sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen te onderzoeken. Hiertoe werd getracht dat deel van de VL kern te lederen dat specifiek projecteert naar het precentrale handgebied.

Eerder werd al betoogd dat het defect in de visuele sturing van hand- en vingerbewegingen na een occipitale lobectomie en ook na een doorsnijding van de witte stof ter hoogte van de pariëto-occipitale overgang mogelijk zou kunnen berusten op een veranderde functie van de colliculus superior. Dit te meer nu de laatste tijd aan de colliculus superior meer functies toegeschreven worden dan uitsluitend oriënterende oog-, hoofd- en lichaamsbewegingen en onlangs gesuggereerd is dat de colliculus superior mogelijk ook een rol speelt bij visueel gestuurde reikbewegingen van de gehele arm, dit zowel bij de aap als bij de mens (voor referenties zie hoofdstuk V). Het leek daarom van groot belang na te gaan of een laesie van de colliculus superior de visuele sturing van distale extremitetsbewegingen, zoals onafhankelijke hand- en vingerbewegingen, beïnvloedt. Dr. Richard Latta en dr. Carlo Marzi destijds in Oxford, Engeland, waren zo vriendelijk ons in staat te stellen hun apen met een dubbelzijdige ablatie van de colliculus superior te onderzoeken en te testen op onze visuele testschijf.

Samenvattend beschrijft de rest van dit proefschrift het onderzoek naar het effect op visueel gestuurde onafhankelijke arm-, hand- en vingerbewegingen (a) van een eenzijdige laesie van de premotorische cortex, (b) van een eenzijdige doorsnijding van de verbindingen tussen de premotorische en de motorische cortex, als ook (c) van een eenzijdige laesie in de VL kern van de thalamus, en (d) van een dubbelzijdige ablatie van de colliculus superior. Ter vergelijking werd bij één dier het handgebied van de primair motorische cortex en bij een ander dier de postcentrale gyrus verwijderd. Naast de visueel gestuurde werden bovendien ook de somatosensibel gestuurde hand- en vingerbewegingen bestudeerd.

Alvorens de precieze gang van zaken bij het huidige onderzoek te beschrijven, volgt nu eerst een korte beschrijving van relevante anatomische en fysiologische aspecten van de gelaedeerde structuren.

Hoofdstuk V

ENKELE ASPECTEN VAN DE ANATOMIE EN FUNCTIE VAN DE TE LAEDEREN STRUCTUREN

Over de begrippen (primair) motorische, premotorische en supplementair motorische cortex

Jackson (aangehaald in Foerster 1936a) was in de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw een der eersten die een deel van de hersenschors motorisch noemde. Hij deed dat op grond van nauwkeurige klinische observaties zowel van motorische uitvals- als van motorische prikkelingsverschijnselen. Uit het verloop van focaal motorische epileptische aanvallen concludeerde hij bovendien dat er in deze motorische schors een zekere somatotopie moest bestaan.

Experimenten waarbij de hersenschors electrisch geprikkeld werd hebben dit zowel bij de aap als bij de mens, grotendeels bevestigd (o.a. Leyton en Sherrington 1917, Hines 1940, 1944, Penfield en Rasmussen 1950, Penfield en Jaspers 1954, Woolsey e.a. 1952, Woolsey 1958). Hierbij is gebleken dat vanuit een vrij groot gebied van de cortex door electrische prikkeling bewegingen opgewekt kunnen worden, b.v. vanuit een groot deel van de frontale kwab en ook door prikkeling van de primair somatosensibele cortex in het voorste deel van de parietale kwab. De grootte van dit gebied blijkt afhankelijk van de prikkelsterkte: sommige delen hebben een hogere drempelwaarde dan andere. Het deel van de cortex direct vóór de sulcus centralis heeft de laagste drempelwaarde voor de electrische stroom waarmee nog een beweging opgewekt kan worden en het is dit deel dat thans meestal aangeduid wordt met de term (primair) motorische schors. Het direct dáárvoor liggend corticaal gebied heeft een hogere drempelwaarde en wordt sinds de jaren dertig premotorische cortex genoemd (Fulton 1935, Foerster 1936b).

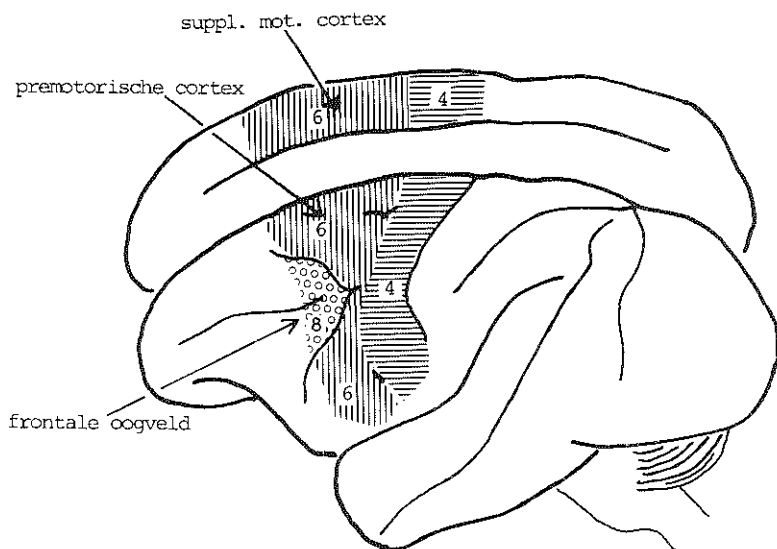
De primair motorische cortex

De primair motorische schors is het schorsgebied in het achterste deel

van de frontale kwab in de precentrale gyrus direct vóór de centrale sulcus. Dit gebied komt overeen met area 4 volgens de indeling van Brodmann (1909) (zie figuur 4). De vierde schorslaag, de interne granulaire laag, is hier nauwelijks te herkennen evenmin als in de premotorisch schors, area 6 van Brodmann. Area 4 (samen met area 6) wordt daarom ook wel als agranulair aangeduid. (Dit in tegenstelling tot de cortex meer rostraal in de frontale kwab met wel een duidelijk ontwikkelde binnenste granulaire laag, naar welke cortex wel als granulaire frontale cortex verwezen wordt). Alleen hier, in area 4, bevinden zich in de vijfde schorslaag de zogenaamde reuze pyramidecellen van Betz (waarom wel de benaming *area gigantopyramidalis*), terwijl het aantal pyramidecellen in de derde en de vijfde schorslaag duidelijk groter is dan in de andere schorsvelden (zie o.a. Brodmann 1909, Denny Brown en Botterel 1948). Een deel van de reuze pyramidecellen van Betz zijn waarschijnlijk direct verbonden met motorische voorhoorncellen in het ruggemerg via de directe cortico-motorneuronale baan in de pyramidebaan (zie o.a. Kuypers 1960, Catsman-Berrevoets en Kuypers 1976). De primair motorische schors is aldus zeer direct en ook somatotopisch met het ruggemerg verbonden.

Van de primair motorische schors kan met een minimale elektrische prikkel een zeer discrete beweging contralateraal, vaak rond één gewricht, opgewekt worden. Er bestaat hier een duidelijke somatotopie, hetgeen betekent dat bepaalde zeer discrete bewegingen steeds vanuit een zelfde corticaal gebied opgewekt kunnen worden (Asanuma en Rosen 1972, Sessle en Wiesendanger 1982). Dit wordt wel uitgebeeld door een caricaturale vorm van het lichaam van de mens of van de aap op dit deel van de hersenschors te projecteren (*homunculus* of *simiunculus*), waarbij de bewegingen van de voet aan de mediale zijde van de hemisfeer gerepresenteerd zijn en het handgebied bij de rhesus aap net boven de "knie" van de centrale sulcus ligt (Woolsey e.a. 1952, Woolsey 1958, Penfield en Rasmussen 1950, Penfield en Jaspers 1954). Opvallend is dat vooral de bewegingen van de distale extremiteitsdelen hier uitgebreid gerepresenteerd zijn, dat wil zeggen een relatief groot deel van de cortex innemen, en dat deze distale representatie het dichtst bij de centrale sulcus is gelegen.

Bij ablatie van uitsluitend de primair motorische cortex (area 4) bij de aap, ontstaat er een verlamming van de contralaterale lichaamshelft, waarbij ook het teken van Babinski aan de voet beschreven is (Kennard en Fulton 1933). Meestal bleek deze halfzijdige verlamming slap en slechts dan spastisch indien ook meer rostrale corticale gebieden (zoals de premotorische



Figuur 4. Voor verklaring, zie de tekst.

cortex area 6, vide infra) in de laesie betrokken werden (Hines 1940, 1944, Travis 1955a). Geleidelijk herstelt zich de verlamming zodat het dier na enige tijd weer in staat is te lopen, te klimmen en te springen, activiteiten waarbij bewegingen van de extremiteiten niet onafhankelijk, maar in het kader van een totale lichaamsbeweging plaatsvinden (Denny Brown 1966). Bijvend is echter het onvermogen tot het uitvoeren van onafhankelijke distale bewegingen, in het bijzonder van onafhankelijke fijne vingerbewegingen, terwijl de bewegingen van de arm en hand indien onafhankelijk uitgevoerd, vaak ook traag zijn (Kennard en Fulton 1933, Foerster 1936a, Denny Brown en Botterell 1948, Travis 1955a, Passingham e.a. 1978).

De handicap na een ablatie van area 4 lijkt sterk op die na een doorsnijding van de pyramidebaan (Tower 1940, Denny Brown 1966, Lawrence en Kuypers 1968a, zie ook Phillips en Porter 1977). Zoals al eerder gezegd loopt de ontwikkeling van de directe cortico-motorneuronale verbindingen in de pyramidebaan na de geboorte parallel met de ontwikkeling van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen (Kuypers 1962, Lawrence en Hopkins 1972, 1976) en het is dan ook annemelijk dat bij primaten deze directe cortico-motorneuronale verbindingen het individu in staat stellen contralaterale distale bewegingen met een grote snelheid en precisie, geïsoleerd uit te voeren (o.a. Phillips 1971, zie ook Phillips en Porter 1977).

De primair motorische cortex (area 4) blijkt dus zeer wezenlijk voor het uitvoeren van fijne distale bewegingen en het is aannemelijk dat sturing van dergelijke bewegingen plaatsvindt via dit schorsdeel.

Area 4 ontvangt corticale verbindingen van de rostraal gelegen premotorische cortex en van de caudaal gelegen somatosensibele schorsgebieden (Jones en Powell 1969, 1970, Pandya en Kuypers 1969, Pandya en Vignolo 1971, Muakkassa en Strick 1979), terwijl onlangs ook een verbinding van een meer naar achteren gelegen deel van de pariëtale cortex (area 5) is aangetoond (Strick en Kim 1978).

Alvorens de rol van afferenten naar de motorische schors te onderzoeken leek het voor ons onderzoek van belang na te gaan wat het effect zou zijn van een laesie van het handgebied van de primair motorische schors op de sturing van contralaterale arm-, hand- en vingerbewegingen, zoals uitgevoerd in de verschillende testsituaties, een en ander als een uitgangspunt voor de rest van de studie.

De premotorische cortex aan de laterale zijde van de hemisfeer

Area 6 van Brodmann (zie figuur 4), een gedeelte van de hersenschors direct vóór de primair motorische cortex, bleek bij stimulatie een hogere drempelwaarde te hebben, waarbij bovendien vaak langzamere en complexere bewegingen ontstonden dan bij stimulatie van area 4, vaak met een draaiend element en soms als ware de beweging doelgericht (o.a. Bucy 1933, en Foerster 1938a en b). Mede op grond van ablatiestudies (vide infra) suggereerde Fulton (1935) om dit schorsdeel premotorische cortex te noemen en de term motorische cortex te reserveren voor de area gigantopyramidalis (area 4 van Brodmann). Sindsdien ontstond een discussie of een dergelijke indeling wel zinvol was, in het bijzonder geconcentreerd op de vraag of dit deel van de hersenschors slechts het meest rostrale deel van de motorische cortex is met een zuiver motorische rol, of dat het een wezenlijk andere functie heeft (zie o.a. Walshe 1935 en Woolsey e.a. 1952).

Het gaat hier om een gebied van de hersenschors, rostraal van de primair motorische schors en cyto-architectonisch hierop sterk gelijkend. Met area 4 behoort het tot de zogenaamde agranulaire frontale cortex. Area 6 echter mist de reuze pyramidecellen van Betz en heeft een duidelijker ontwikkelde derde schorslaag met een groter aantal axodendritische verbindingen, mogelijk als indicatie van de veelheid van verbindingen met andere corticale gebieden (vide infra). Area 6 ligt voor het grootste deel aan de

laterale (convexe) zijde van de hersenhelft, doch zet zich voort aan de mediale zijde tot direct vóór het beengebied van de primair motorische schors. Dit mediale deel lijkt in functie te verschillen van het laterale deel en wordt ook wel de supplementair motorische schors genoemd (Penfield en Welch 1951, zie "de supplementair motorische cortex" verder in dit hoofdstuk).

Bij stimulatie van area 6 kunnen soms distale bewegingen opgewekt worden, vergelijkbaar met die door stimulatie van area 4, maar minder geïsoleerd en zoals gezegd, bij een iets hogere prikkeldrempel. Indien de stroomsterkte opgevoerd wordt echter ontstaan complexe bewegingen, meestal van de gehele contralaterale lichaamshelft met soms een draai-(adversief) beweging van het hoofd en het lichaam (Vogt en Vogt, 1919, aangehaald in Wiesendanger 1981, Bucy 1933, 1943, Foerster 1936b). Na ablatie van area 4 of na een oppervlakkige corticale incisie tussen area 6 en area 4, konden door stimulatie van area 6 de eerst genoemde fijnere bewegingen niet meer opgewekt worden, zodat het waarschijnlijk is dat deze bewegingen tot stand kwamen via area 4 en van daar via de corticomotorische neuronale baan (Bucy 1933, 1934). De meer complexere massalere bewegingen van de gehele contralaterale lichaamshelft zijn echter na ablatie van area 4 nog wel op te wekken, waaruit afgeleid mag worden dat deze waarschijnlijk tot stand komen via directe descenderende banen van area 6, waarschijnlijk naar subcorticale centra die axiale en proximale extremitetsspieren beïnvloeden.

Ablatie van area 6 bij apen resulteerde in een stoornis bij het uitvoeren van aangeleerde bewegingen (Fulton 1935) of anders gezegd in een toestand "akin to apraxia in man" (Bucy 1934). Op grond van stimulatie- en ablatiestudies bij de aap suggereerde Bucy dat area 6 enerzijds aangeleerde bewegingen mogelijk maakt, doch anderzijds ook een invloed uitoefent op subcorticale structuren, waardoor het verschillende houdings- en oprichtreflexen weet te remmen, zodat willekeurige bewegingen mogelijk worden (Bucy 1934).

Fulton en zijn groep (Fulton 1934, Kennard e.a. 1934) definieerden het zogenaamde premotorische syndroom (d.w.z. een syndroom bij een premotorische laesie) op grond van experimenten bij de aap en onderzoeken bij de mens als volgt:

1. Het onvermogen een aangeleerde fijne beweging te maken, in het bijzonder met de vingers, echter zonder duidelijk krachtsverlies.
2. Spasticiteit met verhoogde myotatische reflexen in het bijzonder van de

contralaterale vingers met het teken van Hoffmann, en de reflexen van Rossolimo en Mendel-Bechterew aan de voeten.

3. Zogenaamd "forced grasping" (Adie en Critchley 1927, Richter en Hines 1934), afhankelijk van de positie van het lichaam in de ruimte (waarschijnlijk in het kader van de zogenaamde houdings- en oprichtreflexen, zie Magnus 1922 en Bieber en Fulton 1938). Overigens werd ongeveer twintig jaar later gesuggereerd dat het symptoom van forced grasping zich alleen voordeed bij laesies van het mediale deel van area 6, de zogenaamde supplementair motorische cortex (zie "de supplementair motorische cortex", dit hoofdstuk).

4. Vasomotorische stoornissen, zich o.a. uitend in oedeem en hyperhidrose contralateraal.

Daarnaast werden als onderdeel van het premotorische syndroom ook beschreven een perseveratie (zie o.a. Derouesné 1973, bij de mens) d.w.z. iteratieve bewegingen ofwel bewegingen persisterend zonder dat nog een duidelijk doel aanwezig is, waardoor de overgang van de ene beweging in de andere bemoeilijkt wordt. De moeilijkheid na een premotorische laesie om een reeds ingezette beweging te stoppen past in dit kader (zie ook Stepien 1974).

Over de symptomatologie van het premotorische syndroom is wel enige discussie geweest, in het bijzonder over de mate van spasticiteit (zie Denny Brown 1966), maar ze is toch niet wezenlijk aangevochten. Zo bechouwt Luria (1966, 1969) op grond van nauwkeurige observaties voornamelijk bij de mens, als de belangrijkste functie van de premotorische cortex: de programmering en het in gang zetten van complexe elkaar opvolgende bewegingen op een soepele manier als zogenaamde "kinetic melodies".

Beschouwden sommigen dus de functie van de premotorische cortex (area 6) als verschillend van de motorische cortex (area 4) (Bucy 1933 en 1934, Fulton 1935, zie ook Jacobsen 1934), anderen hadden ook kritiek op dit concept. Had de clinicus Walshe (1935) al vroeg felle kritiek geuit op Fulton's artikelen, de groep van Woolsey (Woolsey e.a. 1952, Travis en Woolsey 1956), beschouwde de complexe bewegingen opgewekt door stimulatie van de premotorische cortex en ook de effecten van laesies in dit gebied, voornamelijk het gevolg van het feit dat hier en vooral in het meer caudale deel van area 6, de meer proximale delen van de ledematen zijn gerepresenteerd, in tegenstelling tot de meer distale delen die hun representatie vinden meer naar achteren, in area 4.

Echter alleen al een vergelijking van de grootte van area 6 in verschillende diersoorten pleit tegen dit laatste. Area 6 ontwikkelt zich zowel onto- als phylogenetisch ná area 4 en neemt in de loop van de evolutie veel meer in grootte toe dan area 4. Is bij de rhesus aap area 6 nog ongeveer even

groot in oppervlakte als area 4, bij de mens is area 6 ongeveer zes maal groter dan area 4 (zie Wiesendanger 1981), een toename die een andere functie suggereert dan uitsluitend de besturing van axiale en proximale extremitetsbewegingen.

Hoe het ook zij, uit de beschreven onderzoeken is gebleken dat bij laesies van de premotorische cortex de bewegingen contralateraal niet soepel meer verlopen, in het bijzonder niet de aangeleerde meer distale bewegingen en dat bovendien een reeds ingezette beweging nauwelijks meer gestopt kan worden, zodat een soepele overgang van de ene in de andere beweging lastig is. Ook dit suggereert een "hogere" motorische functie dan uitsluitend de besturing van proximale en axiale bewegingen.

Vanaf het eind van de jaren zestig, toen het onderzoek naar de onderlinge verbindingen van de cortex systematisch werd aangevangen, bleek de wijze waarop de premotorische cortex met andere corticale gebieden verbonden is, hieraan wel enige steun te geven.

De premotorische cortex ontvangt vezels van vele andere corticale gebieden, o.a. van de meer rostraal gelegen prefrontale cortex en van caudaal gelegen cortices, voornamelijk parietale en temporale schorsvelden, welke laatste gebieden op hun beurt weer verbonden zijn met de visuele cortex in de occipitaalkwab (Kuypers e.a. 1965, Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Chavis en Pandya 1976).

De premotorische cortex is intensief (reciproom) verbonden met de primair motorische cortex en zendt in het bijzonder ook vezels naar het precentrale handgebied hiervan (Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Pandya en Vignolo 1971, Matsumura en Kubota 1979, Muakkassa en Strick 1979), waarna via de corticomotorneuronale baan het ruggemerg en zo het bewegingsapparaat bereikt kan worden.

De premotorische cortex heeft daarentegen slechts weinig verbindingen direct met het ruggemerg: het achterste deel zendt vezels naar het ventromediale deel van de intermediaire zone, directe verbindingen met de motorische voorhoornvelden zijn niet aangetoond. Het rostrale deel, het grootste deel, projecteert naar gebieden in de mediale reticulair formatie in de hersenstam, gebieden die via de mediale descenderende hersenstambaan proximale en axiale spieren controleren (Jones en Wise 1977, Künzle 1978, Biber e.a. 1978, Kuypers 1981).

Deze anatomische gegevens, en in het bijzonder die betreffende de corticocorticale verbindingen, suggereren dat de premotorische cortex ook van belang zou kunnen zijn bij het besturen of op zijn minst beïnvloeden van de activiteit van de motorische cortex op basis van sensorische informatie, iets

dat ook vanuit de klinische neurologie al eerder gesuggereerd werd. Het uitvoeren van vooral distale bewegingen op verbale opdrachten, blijkt gestoord bij patiënten met premotorische cortex laesies (zie Geschwind 1965, 1975), mogelijk door een onderbreking van de verbindingsweg van het gebied van Wernicke via de premotorische naar de precentrale motorische cortex.

Toegesplitst op de *visuele* beïnvloeding lijkt het dus zo te zijn dat het grootste deel van de corticale verbindingen die mogelijk een rol spelen bij de visuele sturing van fijne distale bewegingen, afkomstig uit occipitale, parietale en temporale corticale gebieden, de motorische schors niet direct bereiken, maar via de meer rostraal gelegen premotorische corticale gebieden. Op grond hiervan zou de premotorische cortex een rol kunnen spelen bij de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Dit laatste lijkt ook gesteund te worden door recente studies waaruit blijkt dat sommige neuronen in de premotorische cortex hun activiteit veranderen bij de presentatie van een visuele prikkel, waarop een visueel gestuurde beweging volgt (Kubota en Hamada 1978, Godschalk e.a. 1981, Godschalk en Lemon 1983, zie ook Discussie).

De supplementair motorische cortex

Het mediale deel van area 6, boven de sulcus cinguli (zie figuur 4), bleek te verschillen van het deel van area 6 aan de laterale zijde van de hemisfeer: stimulatiestudies toonden aan dat in dit betrekkelijk kleine schorsdeel de bewegingen van het gehele lichaam gerepresenteerd zijn, met een somatotopie ongeveer zoals in de primair motorische cortex (Penfield en Welch 1951 bij de mens, Woolsey e.a. 1952, bij de aap). Penfield en z'n groep (Penfield en Welch 1951) noemden dit deel van area 6 daarom de supplementair motorische cortex.

Ook hier evenals in de rest van area 6, is echter een hogere prikkelsterkte nodig om een beweging op te wekken, hoger dan bij stimulatie van area 4, en zijn de verkregen bewegingen complex van aard en minder geïsoleerd dan de zeer gelocaliseerde bewegingen, verkregen bij stimulatie van area 4. In tegenstelling tot het effect na stimulatie van de rest van area 6 (en van area 4) heeft eenzijdige stimulatie van de supplementair motorische cortex echter vaak een bilateraal effect, d.w.z. zowel aan de ipsilaterale als aan de contralaterale extremititeit (Penfield en Welch 1951). Stimulatie van dit gebied blijkt bij de mens ook effect op de spraak te hebben, waarbij spontane spraak vaak stopt en er soms een geluid als van een schreeuw ontstaat (Bates 1953, Talairach en Bancaud 1966). Na ablatie van de precentrale cortex

konden door stimulatie van de supplementair motorische cortex nog wel langzame tonische bewegingen van de contralaterale arm zonder duidelijke somatotopie worden opgewekt (Wiesendanger e.a. 1973). Dit suggereert dat althans een deel van de motorische effecten na stimulatie van dit deel van de cortex niet via de precentrale gyrus verloopt.

Ablatiestudies bij apen leverden tegenstrijdige resultaten op. Travis (1955b) vond na eenzijdige verwijdering van de supplementair motorische cortex in de rhesus aap een voorbijgaande hypertonie beiderzijds, maar het meest uitgesproken contralateraal, met verhoogde peesreflexen, zonder duidelijke paresen. Daarbij een duidelijke pathologische grijpreflex ("forced grasping"), zoals ook eerder was beschreven (Penfield en Welch 1951). Bilaterale laesies leverden soms flexiehypertonie en flexiecontracturen op. Zij concludeerde dan ook dat dit deel van de cortex een rol zou kunnen spelen bij de controle van de spiertonus en van de houding. Cox en Landau (1965) echter, die de bevindingen van Travis probeerden te reproduceren, konden geen blijvende verandering in spiertonus, peesreflexen of houding aantonen.

Ook bij de mens zijn er na ablatie opvallend weinig blijvende symptomen. In het acute stadium is er weliswaar een duidelijke bewegingsarmoede, voornamelijk van de contralaterale extremiteiten, en een vermindering van de spontane spraak, die soms alleen tot ja of nee beperkt blijft doch deze verschijnselen blijken spoedig te verdwijnen (Laplane e.a. 1977b, Masdeu e.a. 1978, Damasio en van Hoesen 1980). Als enig blijvend symptoom na een laesie van de supplementair motorische cortex bij de mens wordt een verlangzaming van contralaterale bewegingen en een beperking van alternerende bewegingen beschreven (Penfield en Jaspers 1954, Laplane e.a. 1977b).

Was tevoren gesuggereerd (Travis 1955b, Wiesendanger e.a. 1973) dat de supplementair motorische cortex mogelijk een rol speelt bij de houdingscontrole, Brinkman en Porter (1979) vonden in dit deel van de cortex neuronen die zich ontladden, even vaak bij distale als bij meer proximale bewegingen (en zowel bij bewegingen van de ipsilaterale als bij die van de contralaterale arm). Bovendien bleek een bimanuele taak na een eenzijdige laesie van de supplementair motorische cortex moeilijk meer uit te voeren (Brinkman 1981). Dit suggereert dat de supplementair motorische cortex op z'n minst niet alléén bij de houdingscontrole een rol speelt.

Interessante, maar niet erg exacte gegevens worden geleverd door de meting van de cerebrale bloeddoorstroming tijdens verschillende aan geleerde bewegingen (Orgogozo en Larsen 1979, Roland e.a. 1980a en b). Als aan een proefpersoon gevraagd werd te denken over het uitvoeren van bepaalde complexe bewegingen, kon uitsluitend in het corticale gebied dat waarschijnlijk correspondeerde met de supplementair motorische cortex, een

toename in de bloeddorstrooming (en mogelijk dus in neuronale activiteit) gemeten worden. Bij het metterdaad uitvoeren van deze zelfde bewegingen, werd er niet alleen over de supplementair motorische cortex, maar ook over de primair motorische cortex een verhoogde bloeddorstrooming gevonden. Zodra de beweging echter routinematig werd, bleek de doorstroming in de supplementaire motorische cortex en niet in de primair motorische cortex, weer te verminderen. Bovendien bleek voornamelijk bij complexe bewegingen en niet bij simpele bewegingen de bloeddorstrooming in dit schorsdeel toe te nemen.

Bovenstaande onderzoeken suggereren dat de supplementair motorische cortex mogelijk ook een "hogere" motorische functie heeft, en b.v. een rol speelt bij het programmeren van complexe willekeurige bewegingen, net als de premotorische cortex aan het laterale oppervlak van de hemisfeer, maar mogelijk meer bilateraal in plaats van uitsluitend contralateraal.

Neuronen in de supplementair motorische cortex bleken hun activiteit te veranderen voordat er een bepaalde aangeleerde beweging, in gang gezet door een sensibele prikkel, volgt (Tanji en Taniguchi 1978, Tanji en Kurata 1979, Tanji e.a. 1980, Tanji en Kurata 1982). De supplementair motorische cortex is dan ook mogelijk in staat is de reactiviteit van area 4 op een sensorische prikkel te moduleren en dit waarschijnlijk voornamelijk indien een geïntendeerde aangeleerde beweging volgt. De supplementaire motorische cortex zet aldus de primair motorische cortex mogelijk op scherp.

De anatomie van de corticale verbindingen verleent hier min of meer steun aan. De supplementaire motorische cortex krijgt vezels, zowel van de ipsilaterale primair somatosensibele schors als ook van meer caudaal gelegen pariëtale en temporale corticale gebieden en is reciprook verbonden met o.a. area 4 en area 6 aan de convexe zijde van de hemisfeer (De Vito en Smith 1959, Jones en Powell 1969, Künzle 1978). De projectie naar area 4 is bovendien bilateraal (Pandya en Vignolo 1971, Matsumura en Kubota 1979, Muakkassa en Strick 1979). Deze verbindingen met area 4 suggereren dat de activiteit vanuit de supplementair motorische cortex mogelijk ook via de primair motorische cortex, maar misschien meer bilateraal, verloopt.

Tot voor kort waren geen directe verbindingen met het ruggemerg bekend: na laesies in de supplementaire motorische cortex werd geen degeneratie in het ruggemerg gevonden (DeVito en Smith 1959). In recentere studies echter, gebruik makend van anterograad en retrograad axonaal transport, zijn wel directe verbindingen met het ruggemerg aangetoond, maar waarschijnlijk uitsluitend met de intermediaire zone

(Murray en Coulter 1977, 1981, Catsman Berrevoets en Kuypers 1976, Künzle 1978, Coulter e.a. 1979, Rustioni 1983). Daarnaast zijn er duidelijke verbindingen met de rode kern (Kuypers en Lawrence 1967, Künzle 1978), waardoor via de rubrospinale baan ook het ruggemerg bereikt kan worden.

Is de rol van de supplementair motorische cortex voor een groot deel nog duister, de beschreven onderzoeksresultaten suggereren dat dit deel van de cortex mogelijk een rol speelt bij de voorbereiding en het in gang zetten van aangeleerde bewegingen en wel mogelijk door invloed op de primair motorische cortex. Een en ander echter niet alleen unilateraal, doch waarschijnlijk meer bilateraal.

Hoewel de supplementair motorische cortex van vele sensorische corticale gebieden vezelverbindingen ontvangt, blijkt slechts een klein gedeelte van de neuronen in dit gebied hun activiteit te veranderen bij stimulatie vanuit de periferie en slechts 10% van de neuronen in dit gebied bleken te reageren op visuele informatie (Brinkman en Porter 1979). Maar aangezien de pariëto-occipitale leucotomie uit de studie van Haaxma en Kuypers (1975) ook corticale vezels naar de supplementair motorische cortex doorsneden had, hebben wij ook dit eindigingsgebied in onze ablatiestudie betrokken.

Het frontale oogveld

Vóór area 6, aan de laterale zijde van de hemisfeer, ligt het zogenaamde frontale oogveld, een corticaal gebied vrijwel overeenkomend met area 8 van Brodmann, van waaruit door elektrische stimulatie voornamelijk oogbewegingen opgewekt kunnen worden. Bij de macaque ligt het binnen de sulcus arcuatus (zie figuur 4).

Cyto-architectonisch verschilt area 8 van area 6 en van area 4. In tegenstelling tot deze laatste gebieden is in area 8 de binnenste granulaire laag (de vierde schorslaag) duidelijk aanwezig, en area 8 wordt met de rest van de zogenaamde prefrontale schors dan ook tot de granulaire frontale cortex gerekend.

Stimulatie, experimenteel of epileptisch, van dit gebied heeft als meest constante effect een geconjugeerde deviatie van de ogen naar contralateraal, soms gepaard gaande met hoofdbewegingen in dezelfde richting, zowel bij de aap (Ferrier 1875, aangehaald in Phillips en Porter 1977, Wagman 1964, Robinson en Fuchs 1969, Goldberg en Bushnell 1981), als bij de mens (Foerster 1931, Smith 1944, Penfield en Rasmussen 1950, Penfield en Jaspers 1954).

Een laesie van het frontale oogveld resulteert zowel bij de aap als bij de mens, in het omgekeerde: een tijdelijk onvermogen vrijwillig de ogen naar de contralaterale zijde te bewegen, een voorbijgaande tonische deviatie van de ogen in de richting van de laesie, vaak met een verwaarlozing van de contralaterale gezichtsveldhelft ("visual neglect") en bij apen een tijdelijk draaigedrag ("forced circling") in de richting van de laesie (Kennard en Ectors 1938, Kennard 1939, Welch en Stutteville 1958, Fisher 1967, Daroff en Hoyt 1971, Latto en Cowey 1971). Patiënten met een één- of dubbelzijdige frontaal letsel waaronder waarschijnlijk ook het frontale oogveld, blijken een afbeelding niet goed met de ogen te kunnen aftasten: zij blijven vaak gefixeerd op één punt (Luria e.a. 1966, Luria 1966). Een bewegend voorwerp met de ogen volgen gaat echter uitstekend, dit is vaak zelfs enigszins ontremd zodat patiënten met een laesie van dit gebied ook na lange tijd niet in staat zijn de neiging te onderdrukken hun blik te richten op plotseling optredende visuele prikkels in de periferie van het gezichtsveld (zie o.a. Guitton e.a. 1982).

Hoewel sommige neuronen in het frontale oogveld blijken te vuren ná een oogbeweging, veranderen andere neuronen hun activiteit echter vóór een doelgerichte saccade (Bizzi en Schiller 1970, Goldberg en Bushnell 1981) en het frontale oogveld wordt wel beschouwd als het centrum van willekeurige oogbewegingen, onafhankelijk van een visuele prikkel.

Speelt het frontale oogveld waarschijnlijk een rol bij oogbewegingen, belangrijke verbindingen met de oogspierkernen zijn niet aangetoond. De voornaamste efferente verbindingen van dit gebied gaan naar de colliculus superior en het pretectum en naar delen van de mesencephale en pontine reticulair formatie (de zogenaamde paramediane pontine reticulair formatie, afgekort de PPRF, vanwaar verbindingen met de oogspierkernen) (Kuypers en Lawrence 1967, Künzle en Akert 1977). Recent zijn echter met een uiterst gevoelige methode, directe verbindingen naar delen van het oculomotoriuscomplex aangetoond (Leichnetz 1980, 1981).

Area 8 ontvangt een belangrijk contingent vezels uit occipitale, pariëtale en temporale corticale gebieden (Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Chavis en Pandya 1976) en het vormt dan ook onderdeel van het eindigingsgebied van de doorsneden corticocorticale verbindingen uit de studie van Haaxma en Kuypers (1975). Directe efferente verbindingen met de motorische cortex of met het ruggemerg ontbreken echter (wel is er een reciproke verbinding van area 8 met area 6, zie Pandya en Kuypers 1969 en Pandya en Vignolo 1971) en het is dan ook op anatomische gronden niet zo waarschijnlijk dat het frontale oogveld een directe rol speelt bij de sturing van fijne vingerbewegingen.

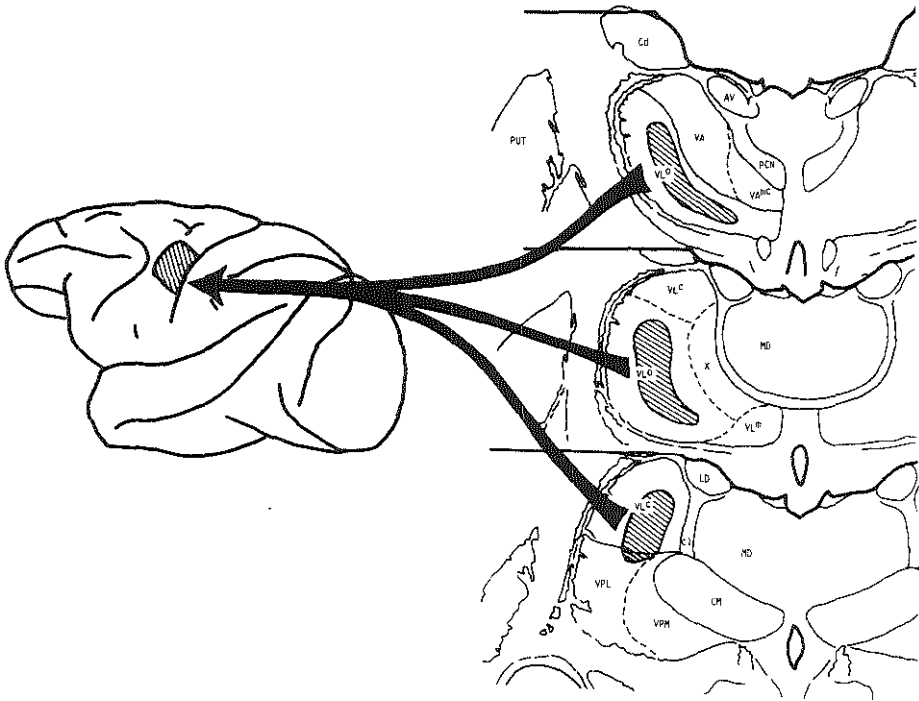
Mogelijk van belang voor ons onderzoek echter is dat onlangs is aangetoond dat sommige neuronen in dit gebied hun activiteit veranderen door visuele stimuli, die gebruikt worden als voorwaardelijke prikkel bij een daaropvolgende beweging (Sakai 1978 en Kubota e.a. 1980, Godschalk e.a. 1981). Bovendien blijken sommige neuronen in het frontale oogveld hun activiteit te veranderen gedurende de voorbereidingsfase van een taak waarbij bereikt dient te worden naar een lichtpunt (Latto 1978). Latto (1978) suggereert daarom dat laesies in dit gebied resulteren in een verstoring van het program waarmee het dier z'n aandacht richt op een bepaald gebied in de ruimte, d.w.z. op een bepaald gebied in zijn gezichtsveld en zó het onderscheidingsvermogen verbetert binnen dat deel van het gezichtsveld. Een laesie van het frontale oogveld zou daarom een eventueel visuo-motorisch defect door een premotorische ablatie in ons onderzoek kunnen versterken.

Over de gelaedeerde subcorticale structuren: de ventrolaterale kern van de thalamus en de colliculus superior

De ventrolaterale thalamuskern (VL kern)

De voornaamste bron van subcorticale afferenten naar de motorische cortex is de ventrolaterale (VL) kern van de thalamus, welke kern zelf verbindingen ontvangt uit de diepe cerebellaire kernen en uit de globus pallidus. Oudere degeneratiestudies bij de aap hadden al aangetoond dat er voor wat betreft de projectie van de VL kern naar de motorische cortex, een zekere somatotopie bestaat (Walker 1934, 1936, Chow en Pribram 1956). Later werd dit ook bevestigd bij de mens door middel van elektrische stimulatie van de VL kern waarbij actiepotentialen werden afgeleid van de motorische cortex in de precentrale gyrus (Uno e.a. 1967).

Met nieuwe anatomische technieken waarbij gebruik wordt gemaakt van het retrograde axonale transport van het enzym mierikswortel peroxydase (horseradish peroxydase, HRP, zie o.a. Kuypers e.a. 1974), is meer precieze informatie verkregen over de projectie van de thalamus op de cortex. Op deze manier is aangetoond dat het zogenaamde arm- en handgebied in de primair motorische schors vezels ontvangt vanuit een smalle longitudinale strook zenuwcellen in het middelste deel van het ventrolaterale thalamus complex, waarbij de klassieke grenzen van de VL kern overschreden worden (zie figuur 5). Deze strook omvat het midden-gedeelte van het orale en het caudale deel van de VL kern (respectievelijk VLo en VLc) doch ook van de nucleus ventralis intermedius (VIM), welke



Figuur 5. Schematische weergave van de thalamo-corticale projectie van het zgn. VL arm-handgebied naar het precentrale handgebied.

laatste kern door Olszewski (1952) het orale deel van de nucleus ventralis posterolateralis (VPLo) genoemd wordt (Strick 1975 en 1976a, Dekker e.a. 1975, Kievit en Kuypers 1977). Deze dunne strook thalamische neuronen die vezels zendt naar het precentrale arm- en handgebied zal verder, in navolging van Strick (1976a), het VL arm-handgebied genoemd worden.

Binnen dit VL arm-handgebied blijkt er een dorso-ventrale organisatie te bestaan. Het meer dorsale deel hiervan projecteert naar het meer rostrale deel van de motorische cortex, terwijl het meer ventrale VL arm-handgebied projecteert naar het zogenaamde precentrale handgebied in het meer caudale deel van de motorische cortex vlakbij de centrale sulcus. Het gedeelte van het VL arm-handgebied dat naar het caudale deel van de motorische cortex projecteert blijkt groter dan het gedeelte dat projecteert naar het meer rostrale deel van de precentrale gyrus. De representatie van arm- en handbewegingen in de thalamus blijkt dus overeen te komen met die in de motorische cortex, in die zin dat evenals in de cortex ook in de thalamus een grotere plaats ingeruimd is voor de representatie van meer distale

bewegingen en wel in het bijzonder voor die van hand- en vingerbewegingen (o.a. Woolsey 1958, Asanuma en Rosen 1972 voor wat betreft de cortex, Strick 1976a en b voor wat betreft de thalamus). Daarnaast is gebleken dat vele neuronen van de VL kern hun activiteit veranderen zowel bij langzame als ook bij snelle bewegingen, en zowel bij discrete bewegingen van hand en vingers als bij houdingsveranderingen (Evarts 1971, Massion en Smith 1973, Strick 1974, 1976b).

Bovenstaande studies suggereren dat neuronen in de VL kern van de thalamus zowel een rol spelen bij de houdingscontrole als ook bij het sturen van meer distale aangeleerde bewegingen.

Aangezien ons onderzoek zich voornamelijk bezig houdt met de *visuele* sturing van dergelijke bewegingen, is het volgende nog van belang. Verbindingen tussen de pulvinar - die zowel verbonden is met de visuele cortex als ook met de colliculus superior (vide infra) - en de VL kern van de thalamus zijn niet beschreven. Wel echter is onlangs aangetoond dat de VL kern mogelijk vezels ontvangt vanuit de colliculus superior (Benevento en Fallon 1975), via welke weg het visuele systeem een invloed zou kunnen uitoefenen op de activiteit van deze kern. Bovendien is bij electrofysiologisch onderzoek gebleken dat bepaalde neuronen in de VL kern geactiveerd kunnen worden door visuele prikkels, welke activatie te onderdrukken is door koeling van de visuele cortex (Richard e.a. 1977, Koszul e.a. 1977). Ook blijkt de activiteit van sommige VL neuronen te veranderen bij het zien van een voorwaardelijke prikkel waarop een visueel gestuurde beweging dient te volgen (MacPherson e.a. 1980).

Gezien de bovenstaande gegevens leek het van belang na te gaan wat het effect is van laesies in het VL arm-handgebied op de sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen, en speciaal op de visuele sturing ter vergelijking met het effect van de corticale laesies op het visueel gestuurde handgedrag.

De colliculus superior

Bij de aap en ook bij de mens zendt de retina het merendeel van haar vezels via het corpus geniculatum laterale van de thalamus naar de visuele cortex in de occipitaalkwab (area striata, area 17 van Brodmann). Vlak vóór het corpus geniculatum laterale echter splitst zich een hoeveelheid vezels van de tractus opticus af, die voor het grootste deel eindigen in het pretectum, en in de ipsilaterale colliculus superior in het tectum van het mesencephalon.

De colliculus superior is een phylogenetisch oude structuur en bij "lagere" dieren is het tectum opticum (het homologon van de colliculus superior bij zoogdieren) het belangrijkste visuele "centrum". Parallel met de ontwikkeling van de cortex cerebri eindigen steeds meer tractus opticus vezels in het corpus geniculatum laterale van de thalamus, vanwaar een massale projectie op de visuele cortex volgt.

De colliculus superior heeft een duidelijk herkenbare laagsgewijze structuur en blijkt zowel afferent als efferent verbonden met vele gebieden van het zenuwstelsel. Voor een goed begrip dienen enkele verbindingen te worden genoemd.

Retinale vezels, voornamelijk afkomstig uit het contralaterale oog, eindigen voor het grootste deel in de oppervlakkige lagen (Tigges en O'Steen 1974, Hubel e.a. 1975), welke lagen ook vezels uit de ipsilaterale visuele corticale gebieden ontvangen, zowel uit de primaire, area 17, als uit de secundaire visuele cortex, area 18 en 19 van Brodmann (Garey e.a. 1968, Wilson en Toyne 1970, Harting en Noback 1971, Lund e.a. 1975). De organisatie is zodanig dat de contralaterale gezichtsveldhelft volledig in één colliculus superior is gerepresenteerd. Er bestaat hierbij een duidelijke retinotopie voor wat betreft de gezichtsvelden, waarbij de retinale en de corticale vezels elkaar overlappen. Deze organisatie is ook electrofysiologisch bevestigd (Apter 1945, Goldberg en Wurtz 1972). Opvallend is dat er vanuit het maculaire gebied van de retina nauwelijks directe verbindingen met de colliculus superior zijn, zodat de macula voornamelijk via de visuele cortex in de colliculus superior is gerepresenteerd. Dit suggereert dat de colliculus superior mogelijk een lagere resolutie heeft, als het ware minder scherp ziet dan de visuele cortex. Of anders gezegd dat de visuele cortex mogelijk een grotere rol bij gericht kijken speelt dan de colliculus superior.

De oppervlakkige lagen van de colliculus superior krijgen dus vezels uit de retina en zijn ook intensief verbonden met de visuele cortex. Uit deze oppervlakkige lagen ontstaan betrekkelijk weinig efferente vezels en deze eindigen voornamelijk in "visuele" kernen van de ipsilaterale thalamus, o.a. het corpus geniculatum laterale en de pulvinar, welke kernen ook weer verbonden zijn met visuele corticale gebieden (Harting e.a. 1973, Benevento en Fallon 1975, Trojanowski en Jacobson 1975, Harting e.a. 1978).

Zo blijken dus de oppervlakkige lagen van de colliculus superior een plaats te hebben in een anatomisch circuit met waarschijnlijk een voornamelijk visuele functie.

De diepere lagen van de colliculus superior lijken op grond van hun verbindingen een andere functie te hebben dan de oppervlakkige. Naast

verbindingen uit het frontale oogveld en uit de visuele corticale gebieden (area 17, 18 en 19), ontvangen deze diepere lagen ook afferenten uit "niet visuele" corticale gebieden, zoals de primair somatosensibele cortex, de temporale en de pariëtale cortex waaronder delen van de acoustische cortex (Kuypers en Lawrence 1967, Garey e.a. 1968, Künzle en Akert 1977, Hartmann-von Monakow e.a. 1979). Daarnaast zijn er veel subcorticale afferenten naar de diepere lagen van de colliculus superior, o.a. vanuit de reticulaire formatie van verschillende delen van de hersenstam, uit de substantia nigra, uit het cerebellum, uit de sensibele kernen en ook uit het cervicale merg (Mehler e.a. 1960, Hopkins en Niesen 1976, Baleydiere en Mauguier 1978, Edwards e.a. 1979).

Uit deze diepere lagen (en uit de zogenaamde intermediaire lagen) ontstaan de meeste efferente verbindingen van de colliculus superior. Naast ascenderende verbindingen, voornamelijk naar "niet visuele" thalamische kernen, ontstaan hier belangrijke descenderende verbindingen o.a. naar de reticulaire formatie van de hersenstam en via de tractus tectospinalis naar het ventromediale deel van de intermediaire zone van het ruggemerg (Harting 1977). De meerderheid van de tectospinale vezels eindigt in de bovenste vier cervicale segmenten, zodat de colliculus superior voornamelijk via - betrekkelijk lange - propriospinale vezels eventueel de bewegingssegmenten bijvoorbeeld van de arm en de hand, kan bereiken (Harting 1977, Castiglioni e.a. 1978).

Lijken de oppervlakkige lagen van de colliculus superior op grond van hun anatomische organisatie een voornamelijk visuele functie te hebben, de diepere lagen lijken via de beschreven verbindingen een meer motorische rol te kunnen vervullen, zoals bijvoorbeeld bij oriënterende bewegingen op visuele, auditoire of somatosensibele prikkels.

Electrische stimulatie van de colliculus superior veroorzaakt een draaiing van de ogen en van het hoofd naar contralateraal en soms ook een draai beweging diezelfde kant op (zie o.a. Akert 1949, Robinson 1972, Stryker en Schiller 1975, Roucoux en Crommelinck 1976), en het merendeel van de neuronen in de oppervlakkige lagen van de colliculus superior blijkt vooral gevoelig te zijn voor bewegende visuele prikkels (Humphrey 1968, Schiller en Koerner 1971, Goldberg en Wurtz 1972, Cynader en Berman 1972, Marrocco en Li 1977 en Moors 1978). Aan de colliculus superior wordt dan ook een belangrijke rol toegeschreven bij het localiseren en volgen van relevante visuele prikkels in de ruimte of anders gezegd, bij een reflex waardoor objecten die zich in het gezichtsveld bewegen, met de ogen en het

hoofd gevolgd en zo in het gezichtsveld gehouden worden ("der visuelle Greifreflex", Hess e.a. 1946, aangehaald in Akert 1949).

Na proeven met goudhamsters formuleerde Schneider (1969) het concept van twee visuele systemen, waarbij de colliculus superior voornamelijk een oriënterende of localiserende functie zou hebben, welke het organisme zou melden *dat* en *waar* er zich een object in het gezichtsveld bevindt, terwijl de visuele cortex voornamelijk een identificerende of discriminerende functie zou hebben, waarmee het organisme zou kunnen herkennen *wat* het object is. Dit concept van twee visuele systemen werd later door Trevarthen uitgewerkt voor de aap en ook voor de mens (Trevarthen 1970).

Recentere studies echter suggereren dat dit model te simpel is. Er zijn aanwijzingen voor een interactie tussen de visuele cortex en de colliculus superior. Zo blijkt verwijdering van de visuele cortex de eigenschappen te veranderen van sommige neuronen in de colliculus superior, in die zin dat deze dan niet meer op visuele prikkels reageren (Schiller e.a. 1974). Anderzijds is gebleken dat ablatie van de colliculus superior invloed heeft op oogbewegingen, opgewekt door prikkeling van de visuele cortex (Wurtz en Goldberg 1972, Schiller 1977).

Daarnaast is er een hele reeks onderzoeken waarbij o.a. in de aap nagegaan is welke visuele functies nog resten na verwijdering van de visuele cortex (area striata, area 17 van Brodmann). Het bleek nu dat in dergelijke gevallen de dieren nog in staat zijn niet alleen verschillen in lichtintensiteit waar te nemen, doch ook om vorm- en kleurverschillen te herkennen (Pasik e.a. 1969, Schilder e.a. 1972, Miller e.a. 1980, Pasik en Pasik 1980). Ook bleek dat apen zonder visuele cortex zelfs in staat waren accuraat naar voorwerpen te reiken (Humphrey en Weiskranz 1967, Humphrey 1970 en 1974, Sprague e.a. 1973, Weiskranz e.a. 1974a, Weiskranz e.a. 1977, Feinberg e.a. 1978, Keating 1980, Solomon e.a. 1981). Ook bij de mens bleek het gezichtsvermogen in een blinde gezichtsveldhelft na letsel van de visuele cortex niet geheel verdwenen (Weiskranz e.a. 1974b, Perenin en Jeannerod 1975, Perenin 1978) en de patiënten bleken nog betrekkelijk accuraat te kunnen reiken naar visuele prikkels in de blinde helft van het gezichtsveld bij bestaande homonieme hemianopsieën (Weiskranz e.a. 1974b, Perenin en Jeannerod 1978).

Deze nog bestaande visuele functies na een laesie van de visuele cortex worden voornamelijk toegeschreven aan de colliculus superior. Een bevestiging hiervan zou kunnen zijn dat apen zonder visuele cortex pas na een bilaterale ablatie van de colliculus superior niet meer in staat zijn visueel

gestuurde armbewegingen te maken. De dieren zijn hiertoe echter nog wel in staat indien één van beide genoemde structuren, hetzij de visuele cortex of de colliculus superior, intact gelaten wordt (Solomon e.a. 1981).

Samenvattend blijkt de dichotomie in functie tussen een corticaal en een subcorticaal (voornamelijk colliculair) visueel systeem, zoals gesuggereerd door Schneider (1969) en Trevarthen (1970) niet goed houdbaar.

Op grond van de beschreven aanwijzingen, zowel vanuit de neuro-anatomie als vanuit de neurofysiologie, voor een interactie tussen de visuele cortex en de colliculus superior, zou het waargenomen defect in de visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen na een occipitale lobectomie (Haaxma en Kuypers 1975), althans ten dele mede het gevolg kunnen zijn van een veranderde activiteit van de colliculus superior door een onderbreking van de corticocolliculaire (corticotectale) verbindingen door een dergelijke lobectomie teweeggebracht. Derhalve was het in het kader van de huidige studie van belang het effect van laesies van de colliculus superior op de visuele sturing van dergelijke bewegingen te onderzoeken.

Hoofdstuk VI

DE APEN, DE OPERATIES EN DE TESTMETHODEN

De apen

In totaal werden vierentwintig volwassen apen getest, met een gewicht variërend van drie tot vijf kilogram.

Bij elf rhesus apen (*macaca mulatta*) werden corticale ablaties of frontale leucotomieën uitgevoerd.

Bij acht andere dieren (vijf van het soort *macaca mulatta*, drie van het soort *macaca fascicularis*, soorten waarvan de hersenen een sterke overeenkomst vertonen), werd gepoogd een eenzijdige laesie aan te brengen in dat deel van de VL kern van de thalamus dat vezels zendt naar het handgebied van de precentrale motorische cortex.

Bovendien werden vijf rhesus apen getest waarbij een dubbelzijdige ablatie van de colliculus superior was verricht.

Na de testperiode werden de dieren in diepe narcose gebracht door middel van een hoge dosis nembutal in de lever, en vervolgens door het hart geperfuseerd met een isotone zoutoplossing gevolgd door 10% formaline. Nadat de hersenen uit de schedel waren genomen, werd een frontaal sneevlak aangebracht volgens de stereotactische verticale. Vervolgens werden de hersenen in ons laboratorium na fixatie in formaline, ingebed in celloïdine en gesneden in coupes van 40 μ . Van de hersenen met de colliculaire laesies waren vriescoupes van 50 μ . dikte gemaakt na onderdompeling in sucrose-formaline. Elke vijfde coupe werd met cresylviolet gekleurd en later in detail bestudeerd.

Van alle hersenen werd elke vijfde gekleurde coupe in het gebied van de laesie getekend. De tekeningen werden gemaakt met behulp van een zogenaamde "x-y plotter" bij sommige colliculaire laesies, doch meestal door de coupes te projecteren met behulp van een zogenaamde camera lucida.

De operaties

Bij de meeste dieren werd slechts in één hemisfeer een laesie aangebracht. Bij twee dieren echter werden achtereenvolgens laesies in beide hersenhelften gemaakt: bij één dier (PM1, welk dier identiek is aan het dier L3, vide infra) een premotorische ablatie en later een frontale leucotomie, en bij een ander dier (PM4) een ablatie van de postcentrale gyrus later gevolgd door een premotorische laesie in de andere hemisfeer. Alle colliculaire laesies waren dubbelzijdig uitgevoerd.

Bij alle operaties werd gebruik gemaakt van de operatiemicroscoop, behalve bij de thalamuslaesies, die met behulp van een stereotactisch apparaat werden uitgevoerd.

De ablaties van de colliculus superior waren elders verricht (vide infra), alle overige operaties werden uitgevoerd in het neuroanatomisch laboratorium van de Medische Faculteit te Rotterdam.

Alle ingrepen vonden plaats onder algehele anaesthesie, ingeleid en meestal onderhouden door middel van Natriumpentobarbital (nembutal®). Ter vermijding of vermindering van hersenoedeem werden routinematig corticosteroïden toegediend in de vorm van dexamethason 0.1-0.2 mg. per kg. lichaamsgewicht, en wel vanaf één dag vóór tot vijf dagen na de operatie in geleidelijk dalende doseringen. De commissurotomieën werden uitgevoerd onder hypothermische condities (voor details zie Brinkman en Kuypers 1973 en Brinkman 1974), waarbij de dieren kunstmatig beademd werden met een combinatie van lachgas, zuurstof en penthrane. Ter vermijding van epileptische insulten werd post-operatief gedurende vijf dagen dagelijks phenobarbital 20 - 30 mg. intramusculair toegediend.

Commissurotomieën

Behalve bij de dieren met de colliculaire laesies werden bij alle dieren de verbindingen tussen de hersenhelften doorsneden door middel van een commissurotomie, soms voordat, soms nadat een laesie in de hemisfeer was aangebracht. Bij sommige dieren werd de commissurotomie beperkt tot het corpus callosum (cc), commissura anterior (ca), commissura posterior (cp), de massa intermedia van de thalamus (mi) en de dorsale mesencephale commissuren (de colliculaire commissuren), welke combinatie "standaard" commissurotomie werd genoemd. Bij andere dieren werden bovendien ook de kruisingen in het ventrale mesencephale tegmentum doorsneden waarin

o.a. de kruising van de rubrospinale banen is gelegen. Deze meer uitgebreide commissurotomie zal verder als "verlengde" commissurotomie aangeduid worden.

a. Corticale ablaties

Alle ablaties werden verricht door middel van subpiaale aspiratie.

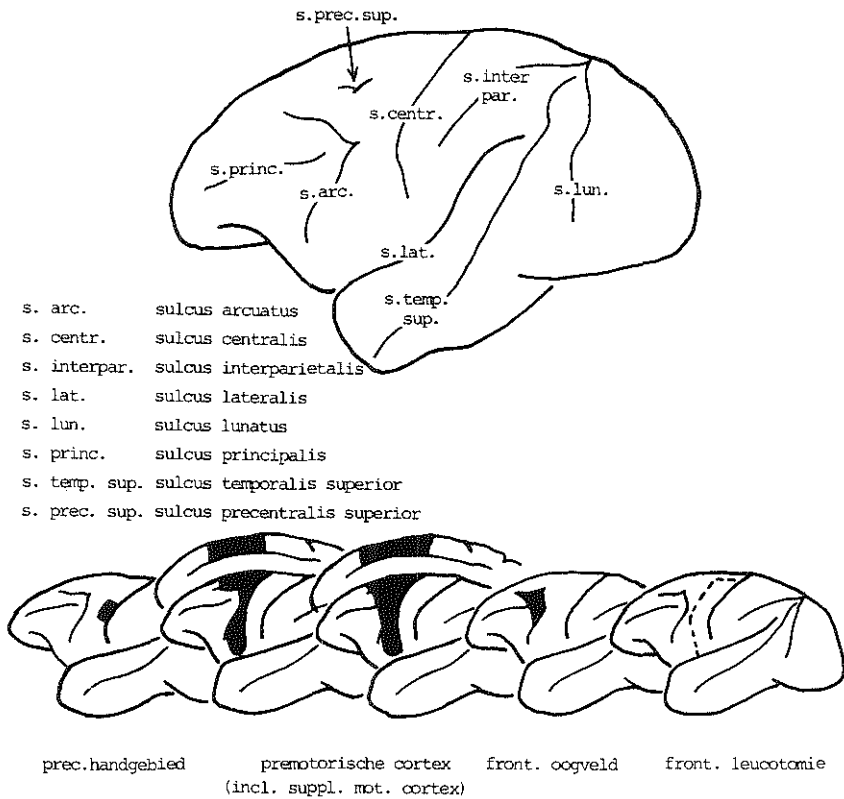
Bij één rhesus aap (dier M) werd het handgebied van de primair motorische cortex aan een zijde verwijderd. Dit om eerst nauwkeurig vast te stellen hoe een laesie van het precentrale handgebied de uitvoering van de individuele vingerbewegingen op de verschillende testen beïnvloedt. Bovendien leek het een goed "uitgangspunt" waarmee het defect na beschadigingen van afferente verbindingen naar dit precentrale handgebied zou kunnen worden vergeleken.

Bij zeven rhesusapen (PM1 tot en met PM7) werden eenzijdig ablaties verricht van premotorische corticale gebieden, welke gebieden een belangrijke bron zijn van corticale afferenten naar de primaire motorische schors, en die bovendien een belangrijke eindigingsareaal vormen van occipito-frontale corticale verbindingen.

Bij drie dieren (PM1, 2 en 3) was tevoren een "verlengde" commissurotomie uitgevoerd, waarbij o.a. ook de ventrale mesencephale kruisingen inclusief die van de rubrospinale banen werden doorsneden. Zeven tot negen maanden na de commissurotomie werden bij deze dieren éénzijdig ablaties verricht van de volgende premotorische corticale gebieden: het rostrale deel van de precentrale gyrus inclusief de achterkant van de sulcus arcuatus, het aangrenzende gebied boven en onder deze sulcus (de premotorische cortex in sensu strictu) en de supplementair motorische cortex aan de mediale zijde van de hemisfeer (zie figuur 6). Bij het dier PM1 werd drieëneenhalve maand na de premotorische corticale laesie in de linker hemisfeer, een zogenaamde frontale leucotomie in de andere hemisfeer uitgevoerd (zie "frontale leucotomieën"; dit dier is het zelfde dier als dier L3).

Bij één dier (PM4) werd een dergelijke premotorische corticale laesie aangebracht nadat achteneenhalve maand tevoren in de andere hemisfeer een ablatie van de postcentrale gyrus en tegelijkertijd een "standaard" commissurotomie was uitgevoerd.

Aangezien het zeer lastig bleek te zijn om, in de diepte van de sulcus arcuatus werkend, de cortex aan de caudale zijde van deze sulcus volledig te verwijderen, werd bij drie andere dieren (PM5, 6 en 7) een ablatie verricht



Figuur 6. Schematische aanduiding van de verschillende frontale laesies.

van een relatief groter frontaal corticaal gebied. Naast de bovenbeschreven corticale gebieden werden bij deze dieren ook de gyrus arcuatus en de schors rond het caudale derde deel van de sulcus principalis verwijderd (ruwweg overeenkomend met het zogenaamde frontale oogveld, area 8 van Brodmann) (zie figuur 6). Op deze manier werd de schors aan de achterkant van de sulcus arcuatus beter zichtbaar en kon zo volledig worden verwijderd. Bovendien ontvangt het frontale oogveld ook corticale verbindingen uit occipitale, parietale en temporale schorsgebieden, en is verbonden met area 6 waardoor een laesie van dit gebied een eventueel defect in de visuele sturing van individuele hand- en vingerbewegingen na een premotorische ablatie nog zou kunnen versterken.

Bij deze drie dieren (PM5, 6 en 7) werd drie tot tien maanden na de corticale laesies een "standaard" commissurotomie verricht. Bij één van deze

dieren (PM7) werd de "standaard" commissurotomie weer negen maanden later "verlengd" tot in het ventrale tegmentum van het mesencephalon, waarin, zoals gezegd, zich o.a. de kruising van de rubrospinale banen bevindt.

Ter controle werd bij één dier (FEF) uitsluitend de gyrus arcuatus, waarin het zogenaamde frontale oogveld, eenzijdig verwijderd, waarna bij dit dier tweeëneenhalve maand later een standaard commissurotomie werd verricht.

b. Frontale leucotomieën

Bij drie rhesus apen (L1, 2 en 3) werd een eenzijdige frontale leucotomie verricht ter hoogte van de rostrale grens van de primair motorische schors. Dit om zowel de afferenten van de premotorische en supplementair motorische schorsgebieden naar het precentrale handgebied te doorsnijden, als ook om de corticale verbindingen van de occipitale en achterste pariëtale en temporale gebieden naar de premotorische en supplementair motorische cortex te laederen.

Als operatie-instrument werd hierbij een in een L vorm gebogen gecali-breerde naald gebruikt. De horizontale poot van de L werd via een gaatje onder de pia mater gebracht, waarna dit voorzichtig als ware het een mes het cerebrale weefsel in erd gedreven tot een diepte van ± 8 mm vlakbij de fissuur van Sylvius, tot ± 13 mm vlakbij de fissura interhemispherica. Uit histologisch materiaal van andere apen van ongeveer dezelfde grootte bleken dit nl. ongeveer de afstanden te zijn vanaf de cortex tot het putamen en de nucleus caudatus. Om ook de supplementair motorische cortex los te koppelen van het precentrale handgebied, werd de snede ongeveer 6 mm van de fissura interhemispherica in een scherpe hoek naar achteren voortgezet, waarbij de snede nu parallel liep aan de fissura interhemispherica in de richting van de centrale sulcus (zie figuur 6).

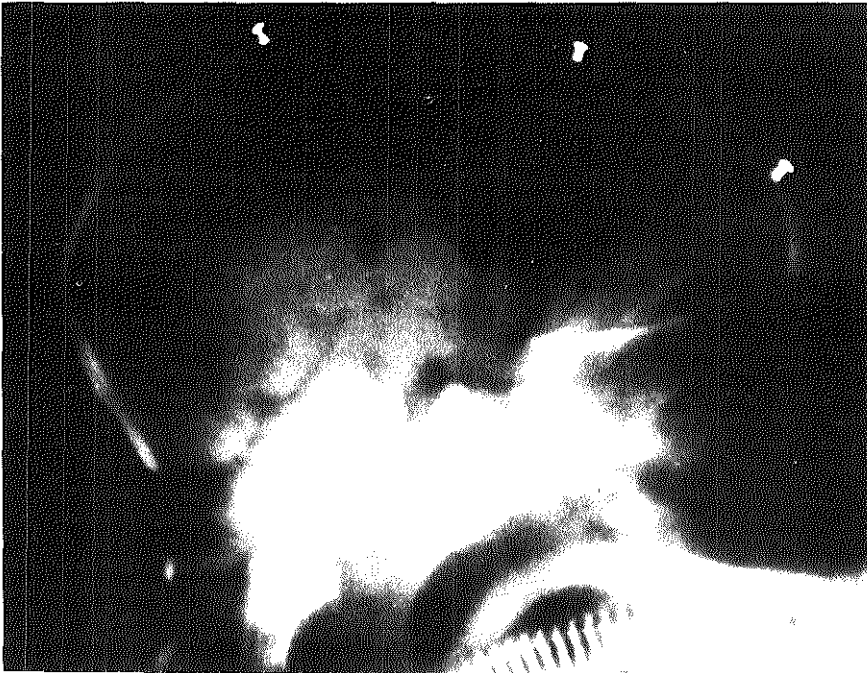
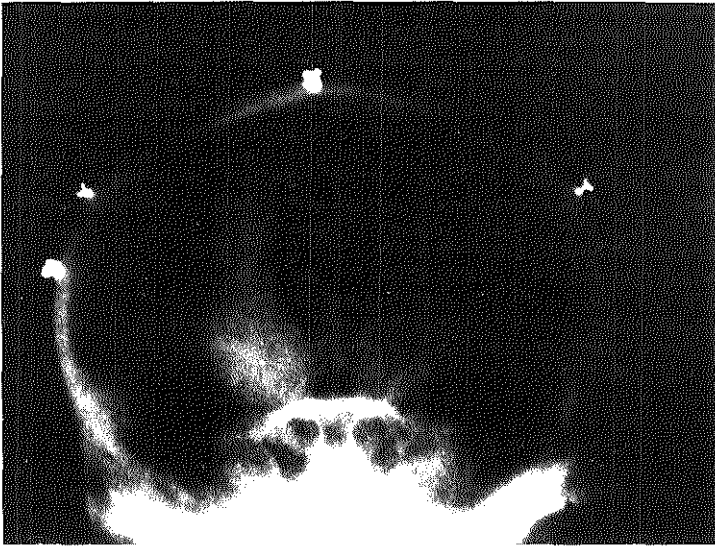
Bij één dier (L 3) was drieëneenhalve maand tevoren een premotorische corticale ablatie in de andere hemisfeer verricht (zie ook bij "corticale ablaties"; dit dier is identiek met het dier PM1). Bij dit dier (L3) was elf maanden vóór de frontale leucotomie een "verlengde" commissurotomie uitgevoerd, terwijl in de dieren L1 en L2 respectievelijk vijf en zes maanden ná de frontale leucotomie commissurotomieën aangebracht werden: in het dier L1 een "verlengde" en in het dier L2 een "standaard" commissurotomie.

c. Laesies in het ventrale kerncomplex van de thalamus

Bij acht apen (vijf van het soort *macaca mulatta*, drie van het soort *macaca fascicularis*) werden eenzijdig electrolytische laesies in de thalamus gemaakt. Om de eventuele invloed van de thalamische afferenten op de activiteit van het precentrale handgebied uit te schakelen en het effect hiervan op de uitvoering van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen te onderzoeken, werd geprobeerd om dat deel van de VL kern van de thalamus te destrueren dat vezels zendt naar het handgebied van de precentrale motorische cortex. Uit recente anatomische studies gebruik makend van retrograad HRP transport als ook uit electrofysiologische onderzoeken blijkt dit een verticale strook neuronen te zijn, die zich uitstrekt van het middendeel van de nucleus ventralis intermedius (VIM, identiek met het orale deel van de nucleus ventro-posterolateralis, VPLo van Olszewski (1952)), via het caudale deel van de nucleus ventrolateralis (VLc), tot in het orale deel van deze kern (VLo) (VL arm-handgebied) (Dekker e.a. 1975, Strick 1975, 1976a en b, Kievit en Kuypers 1977) (zie figuur 5). De te laederen plaatsen werden berekend met behulp van de stereotactische atlas van Olszewski (1952).

Om een grotere nauwkeurigheid van de elektrodenplaatsingen te verkrijgen werden bij vijf dieren (van het soort *macaca mulatta*) pneumocephalogrammen gemaakt. Eerst werden kleine schroefjes in de benige schedel gedraaid en de stereotactische coördinaten hiervan bepaald. Hierna werden de cerebrale ventrikels via een lumbale punctie met lucht gevuld, waarna tomografische röntgenopnamen werden gemaakt in het midsaggitale en in verschillende stereotactische frontale vlakken (zie figuur 7). Op de zo verkregen röntgenfoto's kon de stereotactische positie van de schroeven nauwkeurig worden bepaald. Vervolgens werd met behulp van de stereotactische atlas van Olszewski het VL arm-handgebied op de tomografische röntgen-"sneden" uitgezet, waarbij het onderste gedeelte van de massa intermedia en de commissura posterior als referentiepunten genomen werden. Van de zo verkregen projecties werden de stereotactische coördinaten van het VL arm-handgebied berekend en vervolgens gecorrigeerd op grond van de bekende stereotactische coördinaten van de schroeven.

Het bleek echter dat met deze methode toch niet altijd de gewenste precisie bereikt werd en soms zelfs het doelgebied geheel gemist was. Derhalve werd bij drie dieren (van het soort *macaca fascicularis*) een andere strategie gevolgd. Eerst werd nu, via een doorsnijding van het splenium van het corpus callosum, de commissura posterior zichtbaar gemaakt en vervolgens werden de stereotactische coördinaten hiervan bepaald. Op basis



Figuur 7. Tomografische röntgen“sneden” in het frontale en midsagittale vlak ter berekening van de coördinaten van het VL arm-handgebied.

van deze feitelijke coördinaten van de commissura posterior werden de stereotactische coördinaten van de VL kern uit de atlas van Olszewski gecorrigeerd.

De elektroden werden met behulp van het stereotactische apparaat ter plaatse gebracht op basis van de coördinaten verkregen volgens één der beschreven methoden, en vervolgens werden eenzijdig electrolytische laesies aangebracht.

Bij slechts drie dieren (VL1, 2 en 3, respectievelijk twee dieren van het soort *macaca fascicularis* en één van het soort *macaca mulatta*), bleek de laesie het grootste deel van het bovengenoemde VL arm-handgebied te betreffen en slechts van deze dieren zal het gedrag van de contralaterale hand en vingers op de testen beschreven worden. Bij deze drie dieren werden respectievelijk vier weken, drie weken en twaalf maanden na de thalamische laesies "standaard" commissurotomieën verricht.

d. Laesies van de colliculus superior

De colliculus superior, het is al eerder vermeld (zie hoofdstuk V), speelt mogelijk een rol bij visueel gestuurde oog-, hoofd-, en mogelijk ook *arm*-bewegingen. In het kader van ons onderzoek was het van belang na te gaan wat het effect zou zijn van laesies van deze subcorticale structuur op visueel gestuurde onderling onafhankelijke *vinger*bewegingen (voor uitgebreidere argumentatie, zie o.a. hoofdstuk V).

Wij waren in de gelegenheid vijf rhesus apen te testen, waarbij zes tot negen maanden tevoren een dubbelzijdige ablatie van de colliculus superior was verricht. Deze operaties waren uitgevoerd door dr. R. Latta en dr. C. Marzi in het laboratorium voor experimentele psychologie van de universiteit van Oxford, Engeland. Zij waren zo vriendelijk ons in staat te stellen deze dieren te onderzoeken en te testen*.

De bilaterale colliculaire laesies waren gemaakt door middel van subpiale aspiratie na doorsnijding van het splenium van het corpus callosum. De dieren waren tevoren getest en getraind in situaties waarbij voornamelijk visueel gestuurde bewegingen van de gehele arm vereist waren.

*Dat wij gebruik hebben mogen maken van hun laboratoriumfaciliteiten eerst in Oxford en later, na het vervaardigen van het histologische materiaal, in Liverpool wordt hogelijk op prijs gesteld.

De verschillende testen

De visuele testschijf

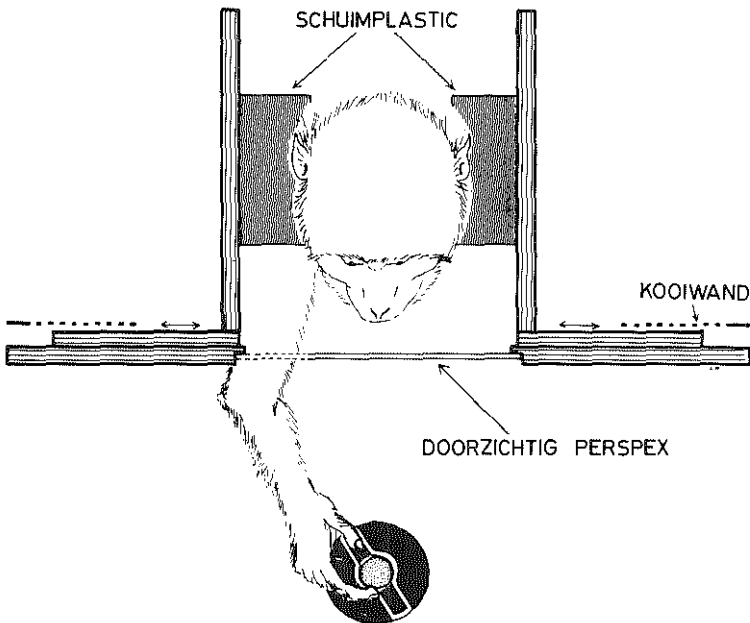
Voor het testen van de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen werd een al eerder ontwikkeld "rozet" gebruikt (visueel rozet, visuele testschijf, Haaxma en Kuypers 1975). Dit is een ronde schijf met een doorsnede van ongeveer 5 cm waarin een centrale holte, ongeveer 8 mm diep en 15 mm in doorsnede. De holte is omgeven door acht radiaal gerangschikte groeven van 8 mm diep, $5\frac{1}{2}$ mm breed en ± 20 mm lang. In de groeven past juist een apevinger. Slechts twee tegenoverelkaar liggende groeven staan in verbinding met de centrale holte, de overige groeven eindigen blind. De centrale holte en de twee open groeven zijn omgeven door een 1 mm witte lijn, terwijl de rest van de schijf zwart is. In de holte past net een voedselbrokje, dat zo ver afgevijld wordt tot het even hoog is als de diepte van de holte en dus niet boven de zwarte oppervlakte van de schijf uitsteekt. Zodoende is het licht gekleurde voedselbrokje duidelijk zichtbaar, maar moeilijk te voelen en de aap kan het slechts pakken door de vingers in de open groepen te steken. De hele schijf en dus de stand van de wit omlijnde open groeven kan om een centrale as gedraaid worden en tijdens het testen werden vier standardposities van de schijf steeds in een andere, willekeurige, volgorde aangeboden: de open groeven verticaal, horizontaal en 45° schuin naar links en naar rechts.

Normale apen leerden vlot hun vingers, meestal de wijsvinger en de duim, direct in de door witte lijnen omgeven en dus duidelijk zichtbare open groeven te steken en het voedselbrokje te pakken zonder de schijf ook maar even op de tast te exploreren. Hiervoor, d.w.z. om de vingers aldus steeds direct in de open groeven te krijgen, is een nauwkeurige visuele sturing van hand- en vingerbeweging nodig, en slechts dit hand- en vingergedrag werd als correct genoteerd. Als de dieren hun vingers niet direct in de wit omrande open groeven plaatsten, maar bijvoorbeeld in de blind eindigende groeven, of als de wijsvinger even naast de open groeven op de witte lijn of op het voedselbrokje werd geplaatst, werd dit als incorrect genoteerd.

In het begin van de studie zaten de dieren tijdens het testen vastgehouden in een primatenstoel, later echter werden de dieren in de kooi getest, waarbij de testsituatie enigszins gewijzigd werd. Het was namelijk gebleken dat sommige dieren bij het reiken met de arm en hand contralateraal aan de beschadigde hemisfeer (de aangedane arm en hand) vaak het hoofd en het lichaam iets scheef hielden overeenkomstig de richting van de open groeven. Dit werd nooit waargenomen als de dieren de hand contralateraal aan de intacte hemisfeer (de intacte arm en hand) gebruikten. Via deze houdings-

correcties van hoofd en lichaam, die dus alleen de reikbewegingen van de aangedane arm en hand begeleidden, waren de dieren mogelijk in staat om de eventuele defecten in het uitvoeren van meer distale gefractioneerde visueel geleide oriëntatiebewegingen van hand en vingers te compenseren.

Daarom werd getracht om hoofd- en lichaamsbewegingen tijdens de visuele test te beperken. Dit geschiedde op de volgende manier. Tijdens het reiken naar het visuele rozet werden hoofd en schouders min of meer gefixeerd tussen twee verticale multiplex planken die bekleed waren met schuimplastic (zie figuur 8). Deze planken waren bevestigd aan een doorzichtige voorkant, zodanig dat zij naar elkaar toe of van elkaar af bewogen konden worden, al naar gelang de grootte van het dier. De doorzichtige voorzijde bevatte een gat voor de arm van het dier, welk gat naar rechts of naar links bewogen kon worden om het dier respectievelijk óf de rechter óf de linker hand te laten gebruiken. Het geheel werd voor de kooi gehangen, waarbij de visuele testschijf altijd recht voor het dier werd gepresenteerd (zie figuur 8). Alle in de volgende bladzijden genoemde getalsmatige resultaten op de visuele test zijn verkregen met deze gemodificeerde testsituatie.



Figuur 8. Visuele test met "visuele" testschijf met witomrande open proeven (zie tekst).

De dieren werden op de visuele testschijf getest en gescoord in zittingen van tenminste vier, maar niet meer dan twaalf testen per hand per dag, waarbij per zitting elk van de vier standaardposities van de schijf één tot drie keer in een willekeurige volgorde werd gepresenteerd. Om de dieren niet te "overtrainen" werd niet dagelijks getest maar met tussenpozen van tenminste drie dagen. De dieren werden vaak met tussenpozen van enkele maanden in "blokken" van per hand tenminste 36 testen, maar meestal 48 of 60 testen gescoord, dat wil zeggen 9 tot 15 keer elke van de vier standaardposities van de schijf per hand. In alle gevallen werden steeds beide handen afzonderlijk op het visuele rozet getest, dit uiteraard steeds ná de operaties, maar in veel gevallen ook ervóór.

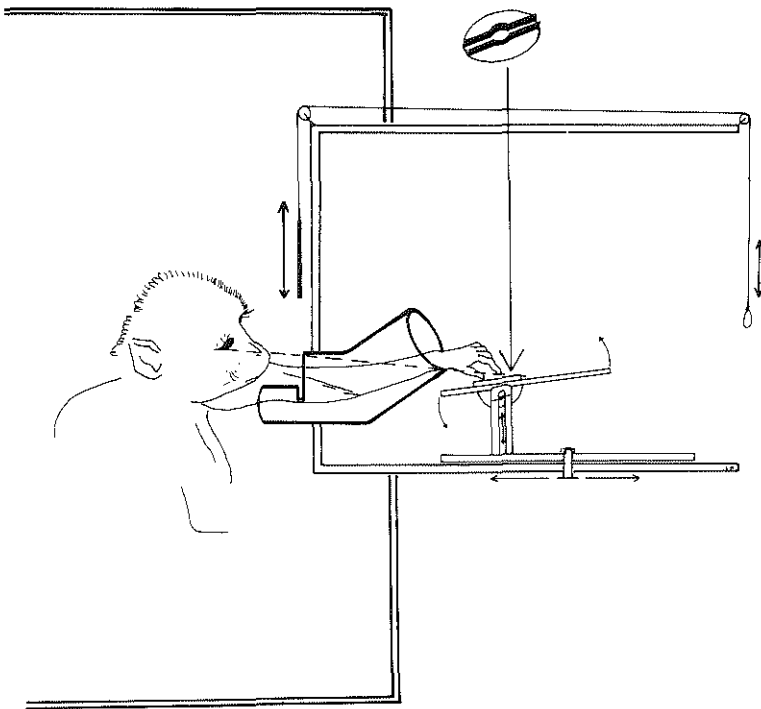
Steeds werd nauwkeurig gelet op de manier waarop onafhankelijke hand- en vingerbewegingen werden uitgevoerd. Een absolute voorwaarde immers was dat bij een eventueel defect van hand en vingers op de visuele testschijf, de dieren nog wel in staat zouden zijn de vereiste onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren. Anders gezegd, aangetoond diende te worden dat er sprake was van een *visuo-motorisch* en niet van een zuiver motorisch defect. Dit was vooral klemmend in de dieren met premotorische corticale ablaties en met frontale leucotomieën, welke laesies immers vlakbij de primair motorische schors gelegen waren.

Om nu een mogelijk motorisch defect op het spoor te komen, werd in sommige gevallen gebruik gemaakt van het zogenaamde Klüver bord. Dit is een vrij dikke plank, ongeveer 15×25 cm, waarin ronde holten van verschillende grootte, de kleinste ongeveer zo breed als de wijsvinger van de gemiddelde aap uit ons onderzoek. Het oppakken van kleine stukjes voedsel uit de holten vereist vaak een zogenaamde pincetgreep en bij de kleinere holten kan het voedsel er alleen maar uitgewipt worden met onafhankelijke bewegingen van de wijsvinger.

De somatosensibele test

Het Klüver bord testte naar onze mening echter niet voldoende of de dieren met de aangedane hand in staat waren de bewegingen uit te voeren die vereist waren op de visuele testschijf. Daarom werd een test ontworpen waarbij dezelfde hand- en vingerbewegingen als op de visuele testschijf, uitgevoerd moesten worden, nu echter op geleide van somatosensibele in plaats van op geleide van visuele informatie (somatosensibele testschijf, somatosensibele test). De hierbij gebruikte schijf was gelijk aan de visuele testschijf, behalve dat de twee open groeven en de centrale holte nu niet

omgeven waren door witte lijnen, maar door kleine opstaande randen, voor een goed somatosensibel “contrast”. Het voedselbrokje was steeds zo hoog gevijld als overeenkwam met de bovenkant van deze opstaande randen en het stak er dus weer niet bovenuit. De schijf met de opstaande randen bevond zich in een kastje dat aan de buitenzijde van de geopende kooi gehangen werd (zie figuur 9). De dieren konden naar de schijf reiken via een buis die enigszins S-vormig gebogen was, zodanig dat de schijf niet gezien kon worden (zie figuur 9). Slechts door met hun vingers de schijf en de opstaande randen af te tasten, waarvoor fijne manipulatieve vingerbewegingen nodig bleken, konden de dieren de open groeven vinden en het voedselbrokje verwijderen. De S-vormige buis kon gesloten worden door een schuifdeurtje dat geopend werd aan het begin van elke proefneming. Hierdoor was het mogelijk met een stopwatch de tijd te meten van het moment dat de buis geopend werd totdat het dier het voedselbrokje te pakken had. De bovenkant en de zijkanten van het kastje waren open zodat de tastende bewegingen van de vingers van het dier geobserveerd en gefilmd konden worden.



Figuur 9. “Somatosensibele” test met schijf met opstaande randen langs de open groeven (zie tekst).

Op grond van de tijd die intacte dieren aanvankelijk nodig bleken te hebben voor deze test, werd als criterium op de somatosensibele test genomen dat de dieren het voedselbrokje zonder het te zien binnen vijftien seconden konden verwijderen en dit in elk van de vier standaardposities van de somatosensibele testschijf. Deze somatosensibele test werd per hand tenminste acht keer formeel uitgevoerd, waarbij elk van de vier standaardposities van de schijf twee maal in een willekeurige volgorde gepresenteerd werd, steeds na, en in veel dieren ook vóór de operaties.

Na de operaties werd met de formele scoring op de visuele testschijf pas begonnen nadat gebleken was dat de dieren met beide handen de somatosensibele test (weer) feilloos beheersten. Dan immers was zeker dat beide handen de fijne gefractioneerde individuele hand- en vingerbewegingen, zoals vereist bij de visuele test, konden uitvoeren en dat een eventueel defect op de visuele testschijf niet zou berusten op een zuiver motorisch, maar op een visuomotorische stoornis.

De perspextesten

Sommige dieren werden ook nog op een andere manier getest. Eerder was bij de dieren met een eenzijdige pariëto-occipitale leucotomie namelijk gebleken dat als voedselbrokjes van buiten de kooi aangeboden werden, d.w.z. als voedsel vóór de tralies gehouden werd, de dieren met de intacte arm naar het voedsel reikten door de opening onderaan de voorzijde van de kooi waaronder het bakje voor het dagelijks voedsel hing. D.w.z. zij reikten niet rechtstreeks maar via een "omweg" naar het aangeboden voer, om de simpele reden dat de arm moeilijk tussen de tralies door kon. Met de aangedane arm echter probeerden de dieren steeds rechtstreeks bij het voor de tralies aangeboden voedselbrokje te komen, waarbij zij probeerden de aangedane hand en arm tussen de tralies door te wringen. En aangezien, zoals al eerder is gezegd, het grootste deel van de corticale verbindingen die doorsneden waren bij deze pariëto-occipitale leucotomie, eindigen in de premotorische corticale gebieden (vide supra), waren wij benieuwd of een dergelijk fenomeen ook aangetoond kon worden in de dieren met een laesie van deze eindigingsgebieden.

Om dit beter en formeler te kunnen testen vervingen wij eerst de voorkant van de kooi door een doorzichtige perspex plaat met een gat in het midden. Aan de buitenkant van deze perspex plaat werd telkens op een andere plaats rond het gat een schijfje appel gekleefd. De dieren konden de

schijfjes appel in deze situatie alleen maar pakken door hun hand eerst door het gat te steken, d.w.z. zij moesten een omtrekkende beweging maken om bij de appel te komen. Reikten zij direct naar de plaats waar de appel zichtbaar was, dan stootte de reikende hand tegen het perspex. Intacte apen bleken dit zeer snel te beheersen en brachten, na één of twee keer tevergeefs hun hand tegen het perspex gestoten te hebben, vlot de arm en hand door het gat en pakten de appel. Bij het testen van de afzonderlijke armen werd steeds de andere arm met plakband aan het lichaam van het dier gefixeerd.

Later veranderden we de testsituatie. In plaats van een doorzichtige voorkant, werd nu een doorzichtige bodemplaat gebruikt. Dit omdat de plaats van de appel op de doorzichtige voorkant soms extreme pro- of supinatiebewegingen vereiste en omdat een eventueel onvermogen om deze bewegingen te maken tot een schijnbaar visuomotorisch reikingsdefect zou kunnen leiden. Met de doorzichtige bodemplaat werd dit voorkomen. Nu immers kon het dier het gat vanuit elke gewenste richting benaderen en hoefde het nooit "moeilijke" bewegingen te maken. In deze testsituatie met de doorzichtige bodemplaat werd de appel steeds op dezelfde plek gekleefd, n.l. in het midden aan de onderkant van de bodemplaat, terwijl de positie van het gat, dat zich nu excentrisch bevond, van proef tot proef gewijzigd werd.

Hiertoe werden nu twee doorzichtige perspex platen, vlak tegen elkaar, gebruikt. De bovenste vormde de bodem van de kooi en bevatte acht ronde gaten met een middellijn van 10 cm, cirkelvormig gerangschikt in een cirkel met een middellijn van ongeveer 60 cm. De tweede doorzichtige plaat was rond en bevatte slechts één excentrisch gat, even ver uit het midden en even groot als de andere gaten en zwart omljnd. Deze tweede plaat was in het midden aan de onderkant van de eerste bevestigd en kon gedraaid worden, zó dat het zwart omljnde gat zich telkens op een andere plaats, maar precies onder één van de gaten van de bodemplaat bevond. Uitsluitend het zwart omljnde gat was dus open, terwijl de positie van dit open gat van test tot test gewijzigd werd ("grote perspex" test) (zie figuur 14).

Later veranderden we deze perspextest nog eens. We overwogen namelijk dat de beesten op de "grote perspex" test met de aangedane hand en arm een gestoord gedrag zouden kunnen vertonen, niet op basis van een visuomotorische reikstoornis van de arm en hand, maar doordat de dieren mogelijk niet in staat zouden zijn zich met het gehele lichaam te oriënteren naar de appel of naar het zwart omljnde open gat. Daarom testten we de dieren later ook op een veel kleinere doorzichtige perspex plaat (17 cm in doorsnede), ook weer met een zwart omljnd open gat ($4\frac{1}{2}$ cm in doorsnede) excentrisch aan de rand van de plaat ("kleine perspex"). Gezeten in de

zogenaamde primatenstoel kregen de beesten dit kleine doorschijnende perspex plaatje gepresenteerd, waarbij er op dezelfde manier als bij de bodemplaat een schijfje appel aan de achterzijde in het midden van de plaat gekleefd werd, nu slechts ongeveer 4 cm van het zwart omlijnende gat. Ook nu weer werd het perspex plaatje van test tot test gedraaid, zodat de positie van het zwarte gat ten opzichte van de appel telkens een andere was (zie figuur 15).

Zowel op de "grote perspex" test als op de "kleine perspex" test werden de dieren getest in tenminste twee zittingen van elk tien testen per hand.

Tenslotte zij nog gemeld dat het gedrag van de handen en vingers op alle testen werd gefilmd op 16 mm film met een snelheid van 24 beeldjes per seconde en dat de films later nauwkeurig werden bestudeerd.

Hoofdstuk VII

RESULTATEN

Bij het beschrijven van het gedrag van de geopereerde dieren zal uiteraard vooral nauwkeurig aandacht besteed worden aan de uitvoering van individuele hand- en vingerbewegingen bij het pakken van grote en kleine voorwerpen zoals voedselbrokjes en dergelijke, en bij het uitvoeren van de verschillende testen. Daarnaast zullen de formele scores op de verschillende testen worden vermeld.

Pre-operatieve scores op de visuele en somatosensibele testschijf: "normale" scores

Nog voordag enige laesie was aangebracht werden ter controle vijf dieren (PM5, 6, 7, Men VL3) op de visuele testschijf en vier (PM 5, 6, 7 en M) van deze vijf dieren op de somatosensibele schijf getest en gescoord.

Op de *visuele* testschijf werd na een trainingsperiode van één tot zeven dagen, elke hand in totaal zestig keer getest in vijf zittingen van twaalf testen per hand met tenminste vijf dagen tussen de zittingen. In elke zitting werden de vier standaardposities van de schijf drie keer in willekeurige volgorde aan elke hand gepresenteerd. De gemiddelde score bij deze intacte dieren bedroeg 52.4 van de zestig testen correct, waarbij de scores per hand varieerden van 50 tot 58 van de zestig correct.

Op de *somatosensibele* test werden vier intacte dieren getest en gescoord na een trainingsperiode van twee tot acht weken. Allereerst werd nauwkeurig gekeken naar de hand- en vingerbewegingen bij het aftasten van de opstaande randen rond de open groeven. Het bleek dat de dieren pas in staat waren het voedselbrokje te pakken nadat ze met fraaie manipulatieve onafhankelijke vingerbewegingen de schijf geëxploreerd hadden. Het handgedrag werd later op de film nog eens bestudeerd. Met een stopwatch werd de tijd gemeten van het moment dat de S-vormige buis geopend werd totdat het dier het voedselbrokje te pakken had. Pas nadat dit in elke stand binnen vijftien seconden lukte, werd begonnen met de formele scoring. In twee van de intacte dieren werden acht formele testen en in de andere twee dieren zestien testen per hand uitgevoerd, waarbij elk van de vier standaardposities

respectievelijk twee maal dan wel vier maal gepresenteerd werd. Voor de vier standaardposities van de schijf tesamen (waarover zij zestig seconden mochten doen), hadden de vier dieren gemiddeld 16.5 seconden per hand nodig met uitersten van 7.5 en 26.9 seconden per hand. Per positie (waarvoor vijftien seconden toegestaan was) wisselde de benodigde tijd van één seconde voor de gemakkelijke verticale stand, tot max. 13 seconden voor de veel moeilijker horizontale stand.

I. Resultaten van de corticale ablaties

Handgedrag na ablatie van het precentrale handgebied op de visuele en de somatosensibele testschijf

Om vast te stellen welke invloed een eventuele laesie van het handgebied van de primair motorische cortex op het visueel gestuurde hand- en vingergedrag op de visuele testschijf zou hebben, werd in één dier een eenzijdige ablatie van het precentrale handgebied verricht (dier M).

De eerste weken na deze laesie was het dier met de aangedane arm wel in staat te reiken, doch zeer langzaam en trillend, waarbij de arm nooit volledig gestrekt werd. Bij het reiken naar voedselbrokken werden de vingers half in flexie gehouden en het dier bleek niet in staat de vingers voldoende te strekken om het voedsel te pakken. Na ongeveer twee weken was er een duidelijke verbetering en nu kon het dier met de aangedane hand grote voedselbrokken pakken met klauwachtige bewegingen, waarbij alle vingers tegelijkertijd geflecteerd werden (zie figuur 10). Deze flexiebewegingen van alle vingers leken vaak deel uit te maken van een (synergistische) flexiebeweging van de gehele arm. Het herstel zette zich geleidelijk nog verder voort en na enige weken was het dier in staat al reikend de arm te proneren en te supineren. Dit kon o.a. aangetoond worden door het dier voedselbrokken aan te bieden in een pincet, waarbij de ene keer voedsel van onderen en de andere keer van boven werd aangeboden, waarbij de aap de hand al grijpend respectievelijk proneerde en supineerde.

Bij reiken naar de visuele testschijf hield het dier de aangedane hand altijd in een stand tussen pronatie en supinatie, en weer met de vingers half gebogen in alle gewrichten. Deze stand van de aangedane hand tijdens reiken was onafhankelijk van de positie van de open groeven. Onderling onafhankelijke vingerbewegingen van de aangedane hand heeft het dier (M) sinds de operatie niet meer kunnen uitvoeren, en een zogenaamde pincetgreep van duim en wijsvinger werd dan ook niet meer waargenomen. Kleine voedselbrokjes zoals kruimels e.d. kon het dier met deze hand nauwelijks of slechts met de grootste moeite pakken (zie figuur 10). Dit bleef zo gedurende de



Figuur 10. "Precentrale" hand op Klüberbord.

gehele observatieperiode van meer dan twee jaar na de ablatie van het precentrale handgebied, waarbij het opvallend was dat de aangedane hand bij klimmen in de kooi wel vlot gebruikt werd. Dergelijke waarnemingen zijn in het verleden ook gedaan (Foerster 1936a, Denny Brown en Botterell 1948, Passingham e.a. 1978), echter meestal niet na ablatie van alleen het zogenaamde precentrale handgebied, maar na ablatie van een groter deel van area 4.

We hebben getracht het gedrag van de aangedane hand in dit dier met een eenzijdige precentrale handlaesie nog nauwkeuriger te definiëren. Hiertoe werden de derde, vierde en vijfde vinger van de aangedane hand met plakband in de handpalm gefixeerd, waardoor als het ware een pincetgreep werd nagebootst. Nu bleek het dier de wijsvinger soms in één van de open groeven te plaatsen, waarna het met deze vinger zijdelings tegen het voedselbrokje duwde in een poging om het zo uit de holte te wrikken. Nooit echter werd de handstand met een onafhankelijke handbeweging aangepast aan de positie van de open groeven. Soms echter plaatste het dier toch de wijsvinger en de duim direct in de open groeven. Dit bleek het dier echter slechts te lukken door eerst het hoofd en het lichaam en daardoor ook de arm scheef te houden, zodanig dat de duim en de wijsvinger in lijn kwamen te liggen met open groeven. Op deze manier gebruikte het dier niet onafhankelijke hand- en vingerbewegingen om het voedselbrokje uit het visuele rozet te kunnen pakken, maar een totale lichaamsbeweging. Om een dergelijke

bewegingsstrategie bij de andere dieren te voorkomen werd gepoogd bij het uitvoeren van de visuele test de bewegingen van hoofd en schouders zo veel mogelijk te beperken (zie hoofdstuk VI).

Op de somatosensibele test toonde de hand contralateraal aan de ablatie van het precentrale handgebied bij dit dier in wezen hetzelfde gedrag als op het visuele rozet. De arm werd weliswaar door de S-vormig gebogen buis gestoken, maar de vingers maakten slechts langzame klauwachtige bewegingen en vertoonden niet de delicate onderling onafhankelijke bewegingen nodig om de opstaande randen af te tasten en de open groeven te vinden. Het dier was dan ook niet in staat met de aangedane hand het voedselbrokje uit de somatosensibele schijf te verwijderen, welke positie van de schijf ook werd gepresenteerd.

Scores na de verlengde commissurotomieën

Bij drie dieren (PM1, 2 en 3) was zeven tot negen maanden voorafgaand aan de eenzijdige premotorische ablatie een "verlengde" commissurotomie verricht. Hierbij werd naast de telencephale, diëncephale en dorsale mesencephale commissuren, ook het ventrale mesencephale tegementum, waarin de kruising van de rubrospinale banen, doorsneden.

Gedurende de eerste dagen na deze "verlengde" commissurotomie bestond er in deze dieren een retractie van de bovenste oogleden (zoals beschreven is na laesies van de commissura posterior en het pretectum, zie o.a. Brinkman en Kuypers 1973), waren de pupillen vaak wijd en asymmetrisch en reageerden gedurende enkele dagen traag op licht. Bovendien bestond er gedurende twee tot drie dagen na de operatie een lichte torticollis, waarbij in sommige dieren het hoofd naar rechts, in andere het hoofd naar links gedraaid was, vooral wanneer het dier angstig of gespannen was.

Voordat een corticale laesie werd aangebracht was het uiteraard geboden het gedrag van beide handen op de verschillende testen te bestuderen om het eventuele effect van de verlengde commissurotomie hierop te kunnen bepalen. Zes tot zeven maanden na de verlengde commissurotomie werden de dieren dan ook op de visuele en op de somatosensibele testschijf getest en gescoord. Op de visuele test scoorden twee van de drie dieren (PM1 en PM2) met beide handen "normaal", d.w.z. tussen de 50 en 55 testen correct van de 60 testen in totaal.

Na enige training leerden deze twee dieren de somatosensibele test binnen de gestelde tijd van 15 seconden per positie van de schijf te beheersen met fraaie manipulatieve hand- en vingerbewegingen. Eén dier (PM3)

scoorde op de visuele test met de linker hand normaal (50 van de 60 testen correct), de rechter hand echter bleek sinds de verlengde commissurotomie-operatie atactisch en scoorde op de visuele test slechts 25 van de 60 testen correct. Met deze hand was het dier evenmin in staat om de somatosensibele test behoorlijk uit te voeren: vooral in de horizontale positie en in de schuine positie waarbij de arm en hand geproneerd moesten worden, kostte het het dier meestal meer dan 30 seconden om het voedselbrokje te pakken. In deze aap (PM3) voerden we daarom de premotorische corticale ablatie uit in de rechter hemisfeer, d.w.z. contralateraal aan de normaal scorende hand, terwijl we de laesie in de andere twee dieren (PM1 en PM2) in de linker hemisfeer aanbrachten.

Handgedrag na de premotorische corticale ablaties bij de dieren met een tevoren verrichte "verlengde" commissurotomie; de visuele en de somatosensibele testschijf

Zoals gezegd werd bij deze drie dieren (PM1, 2 en 3) zeven tot negen maanden na de verlengde commissurotomie een eenzijdige premotorische corticale laesie aangebracht, bestaande uit een ablatie van het rostrale deel van de precentrale gyrus en de aangrenzende premotorische en supplementaire motorische corticale gebieden (zie hoofdstuk VI).

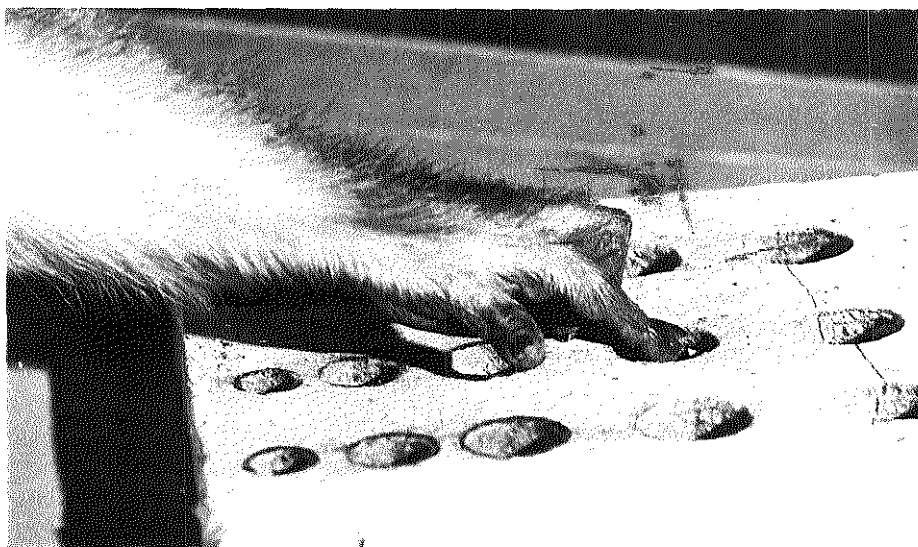
Na deze eenzijdige corticale ablatie hielden de dieren het hoofd gedurende enige dagen naar ipsilateraal (aan de gelaedeerde kant) gedraaid en naar contralateraal geneigd, en af en toe vertoonden de dieren draaigedrag naar ipsilateraal. Het fenomeen van "forced grasping" (Fulton 1934 en Travis 1955b) kon bij deze dieren niet worden waargenomen (in tegenstelling tot de dieren PM5, 6 en 7, vide infra).

Gedurende één tot vier weken na de ablatie (bij het dier PM1 \pm twee weken, PM2 \pm vier weken en PM3 \pm één week), gebruikten de dieren de aangedane arm en hand duidelijk minder, en toonde deze hand ook een vermindering van individuele vingerbewegingen, terwijl de pols en de vingers vaak enigszins in flexie werden gehouden. De hand en arm leken aanvankelijk ook minder krachtig dan die aan de andere zijde, zodat mogelijk ook gesproken kon worden van een lichte parese. Gedurende deze vroege post-operatieve periode misten de aangedane arm en hand bij visueel gestuurde reikbewegingen vaak het doel. Dit misreiken was slechts tijdelijk maar leek niet afhankelijk van de ernst van de parese. In alle gevallen kon dit misreiken drie weken na de corticale laesie niet meer waargenomen worden. Gedurende dezelfde postoperatieve periode van één tot vier weken na de corticale laesie hadden de dieren met de aangedane hand ook grote moeite met de somatosensibele test. Zij reikten met deze hand en vingers wel door de

buis naar de schijf met de opstaande randen, doch waren aanvankelijk slechts zelden in staat hun vingers in de open groeven te krijgen en het voedselbrokje te pakken.

Daarentegen had de intacte hand na de operatie behalve gedurende een korte periode van enkele dagen, geen moeilijkheden met de uitvoering van de somatosensibele test, noch met de uitvoering van de test met de visuele testschijf.

Na een periode van één tot vier weken waren de aangedane arm en hand bij deze dieren (PM1, 2 en 3) grotendeels hersteld en toonden op het Klüver bord weer een vingerspel, even fraai en met een zelfde snelheid als de intacte hand (zie figuur 11). De dieren waren nu ook weer in staat met de aangedane hand de somatosensibele test naar behoren uit te voeren, waarbij het voedselbrokje ongeveer in dezelfde tijd uit de somatosensibele schijf werd verwijderd als vóór de corticale ablaties of als met de intacte hand, in alle gevallen binnen 15 seconden per positie van de schijf (voor scores zie tabel I).



Figuur 11. "Premotorische" hand op Klüverbord.

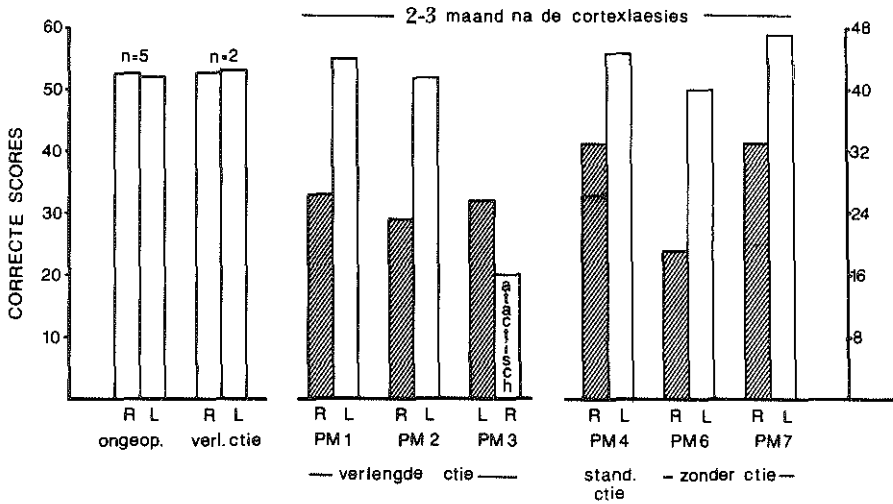
Op de visuele testschijf echter, waarbij nauwkeurige visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen vereist is, was er een duidelijk verschil in het gedrag van beide handen. De intacte hand hield bij het reiken de wijsvinger gestrekt en de overige vingers gebogen in de handpalm (pincetgreep), waarbij het dier de stand van de hand en vingers al reikend

Tabel I. Tijdscores op de somatosensibele testschijf – gemiddelden van de vier standaardposities van de schijf tesamen – van de dieren met de premotorische ablaties. (De onderstreepte letter geeft de “aangedane” hand aan, voor details zie tekst).

		vóór premot. laesie	1-3 mnd. na premot. laesie	± 6 mnd. na premot. laesie	
PM1	<u>R</u>	6,3 sec.	6,3 sec.	5,0 sec.	verlengde ctie
	L	8,4 sec.	8,1 sec.	6,7 sec.	
PM2	<u>R</u>	14,8 sec.	9,9 sec.	9,9 sec.	verlengde ctie
	L	18,8 sec.	14,7 sec.	14,9 sec.	
PM3	R	atactisch	—	13,7 sec.	verlengde ctie
	<u>L</u>	15,9 sec.	14,1 sec.	14,3 sec.	
PM4	<u>R</u>	9,5 sec.		9,8 sec.	standaard ctie
	L	postcentr. laesie		—	
PM6	<u>R</u>	—	10,5 sec.	6,5 sec.	standaard ctie
	L	—	12,0 sec.	12,0 sec.	
PM7	<u>R</u>	—		11,0 sec.	verlengde ctie
	L	—		11,0 sec.	

aanpaste aan de oriëntatie van de open groeven. Met de aangedane hand daarentegen kwam het dier steeds zeer stereotyp uit. De arm werd nu wel accuraat in de richting van de schijf gebracht, maar de handstand hield steeds het midden tussen pro- en supinatie, terwijl alle vingers licht gebogen waren. De hand en de vingers werden bovendien niet aangepast aan de positie van de wit omliggende open groeven. Dit was vooral duidelijk als de open groeven van de schijf in de horizontale positie stonden en ook bij de stand van de schijf waarbij de hand gepronced moest worden. In die posities van de schijf leidde de bovenbeschreven stand van hand en vingers er vaak onvermijdelijk toe dat de vingers in de blinde groeven werden gestoken. Zodra echter kwamen de vingers van de aangedane hand in contact met de schijf of de dieren begonnen onmiddellijk met fraaie manipulatieve onafhankelijke hand- en vingerbewegingen de schijf af te tasten, waarbij zij tenslotte, nu dus op de tast, de duim en wijsvinger in de open groeven wisten te krijgen en zo het voedselbrokje konden verwijderen.

Bij formele scoring op de visuele testschijf twee tot drie maanden na de eenzijdige premotorische corticale ablaties, werden de volgende scores

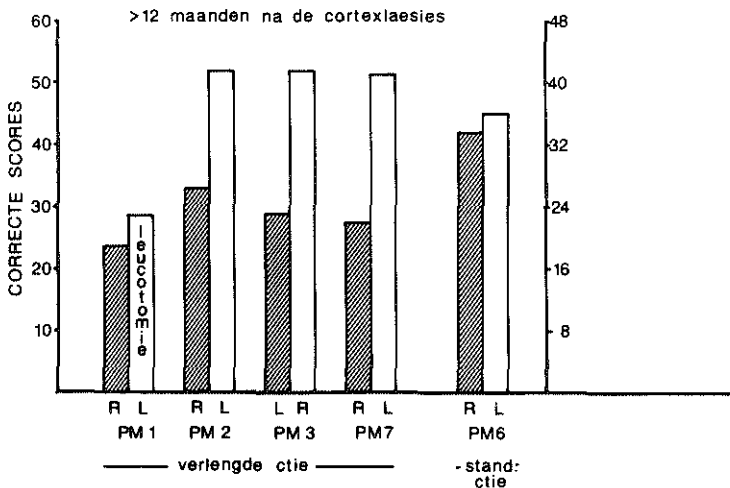


Figuur 12. Scores op de visuele testschijf bij de verschillende dieren met een éénzijdige premotorische laesie, 2-3 maanden na de ablaties. De gearceerde kolommen geven de scores van de "aangedane" handen aan.

verkregen: het dier PM1 scoorde met de aangedane hand 33 van de 60 testen correct, met de intacte hand 55 van de 60 correct; het dier PM2 scoorde met de aangedane hand 29 van de 60 testen correct, met de intacte hand daarentegen 52 van de 60; het dier PM3 scoorde met de aangedane hand 32 van de 60 testen correct, terwijl de andere (rechter) hand aanvankelijk door een forse ataxie niet gescoord kon worden (zie figuur 12).

De ataxie van de rechter hand bij dit dier PM3, die zeer waarschijnlijk het gevolg was van een asymmetrie in de mesencephale laesie (vide infra), verhinderde vooral aanvankelijk een goed functioneren van deze hand op de visuele en op de somatosensibele testschijf. Gedurende de observatieperiode van meer dan een jaar echter bleek deze ataxie geleidelijk af te nemen, zodat de score van deze hand op de visuele testschijf duidelijk verbeterde. Dit in tegenstelling tot het gedrag van de linker hand, contralateraal aan de premotorische corticale ablatie. Deze hand bleef ook bij dit dier (PM3) op de visuele testschijf steeds lager scoren dan vóór de corticale laesie en deze aangedane hand scoorde, meer dan een jaar na de premotorische corticale laesie, slechts 29 van de 60 testen correct, terwijl de vroeger atactische hand nu 52 van de 60 testen correct scoorde. De tevoren atactische hand bleek zich dus hersteld te hebben, zo niet echter de hand contralateraal aan de premotorische laesie, welke hand een defect bleef vertonen in de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen op de visuele testschijf (zie figuur 12).

Wel bleek dat als de dieren enkele dagen zeer vaak en langdurig werden getest de score van de aangedane hand en vingers op het visuele rozet verbeterde. Dit was vooral duidelijk bij het dier PM3 en in mindere mate bij het dier PM2, als er bijvoorbeeld meer dan 24 testen per dag werden uitgevoerd. Werden de dieren echter getest met niet meer dan 12 testen per dag en met tussenpozen van tenminste drie dagen, dan toonden de aangedane hand en vingers steeds weer een defect op het visuele rozet, terwijl de score van de intacte hand niet verslechterde. Dit gestoorde gedrag van de hand contralateraal aan de premotorische ablatie op de visuele test persisteerde tot het moment dat de dieren geperfuseerd werden, dat is meer dan één jaar na de ablaties (voor scores, zie figuur 13).



Figuur 13. Scores op de visuele testschijf tenminste één jaar na de premotorische ablaties.

De aangedane hand van deze dieren toonde nog iets bijzonders. Soms reikte deze hand met iteratieve - persevererende - bewegingen steeds heen en weer naar de holte in het midden van de visuele testschijf, vaak zelfs nadat het voedselbrokje al verwijderd was. Een dergelijke perseveratie werd nooit waargenomen bij de intacte hand. Bovendien viel op dat als de dieren beide handen naar keuze konden gebruiken, zij bij voorkeur de aangedane hand gebruikten bij het pakken van grote voedselbrokken, die over het algemeen met bewegingen van de gehele hand opgepakt kunnen worden. Zij prefereerden de intacte hand pas in die situaties die nauwkeurige visuele sturing van fijne hand- en vingerbewegingen vereisten, bijvoorbeeld als

kleine voedselbrokjes of kruimels aangeboden werden tussen de vingers van de hand van de onderzoeker en ook bij het reiken naar de visuele testschijf.

Bij een vierde dier (PM4) was achtereenhalve maand vóór de premotorische corticale ablatie in de linker hemisfeer, in één operatiezitting een standaardcommssurotomie en een ablatie van de postcentrale gyrus in de rechter hemisfeer uitgevoerd.

Ongeveer acht maanden na de postcentrale laesie, nog vóór de premotorische ablatie, voerde dit dier met beide handen de test met het visuele rozet zonder mankeren uit, en scoorde met de rechter hand 45 van de 48 uitgevoerde testen correct en met de linker 44 van de 48 correct. Op de somatosensibele test echter was er een duidelijk verschil. Terwijl de intacte hand op de somatosensibele test geen enkele moeite had en een gemiddelde scoorde van 10.5 seconden voor de vier standaardposities van de schijf tesamen, had de hand contralateraal aan de postcentrale ablatie hiermee grote moeite: met deze hand bleef het dier zonder enige strategie de opstaande randen "betasten" en was het vrijwel nooit in staat het voedselbrokje te pakken. Alleen in de gemakkelijke verticale stand kreeg het dier met deze hand het voedselbrokje soms, als bij toeval, binnen 15 seconden te pakken. In de andere standen van de somatosensibele testschijf echter bleek het dier niet in staat om met de hand contralateraal aan de postcentrale ablatie de open groeven op de tast te vinden en zo het voedselbrokje te verwijderen.

Achtereenhalve maand na de postcentrale gyruslaesie werd bij dit dier in de andere hemisfeer een premotorische ablatie, zoals in de dieren PM1, 2 en 3, uitgevoerd. Gedurende ongeveer twee weken na deze premotorische ablatie vertoonde de contralaterale hand een duidelijk zogenaamd "forced grasping", hetgeen zoals vermeld, bij de dieren PM1, 2 en 3 nauwelijks waargenomen werd. Mogelijk hierdoor was dit dier (PM4) met deze hand, contralateraal aan de premotorische ablatie, aanvankelijk niet in staat de somatosensibele test volgens de eisen uit te voeren. Na ongeveer twee weken was dit "forced grasping" nauwelijks meer aanwezig en nu kon deze hand de somatosensibele test correct uitvoeren.

Bij testen ruim één maand na de premotorische corticale ablatie, bleek er een opvallend contrast in het gedrag van de handen op de beide testen, de somatosensibele en de visuele test. De rechter hand, contralateraal aan de premotorische laesie, liet een duidelijk defect zien op de visuele testschijf (score: 33 van de 48 testen correct), doch voerde de somatosensibele test feilloos uit (gemiddelde van 9.2 seconden voor de vier standaardposities van de schijf tesamen). Daarentegen was het gedrag van de linker hand, contralateraal aan de postcentrale ablatie, als het ware het omgekeerde van

dat van de rechter hand. De linker hand was nog steeds niet in staat de somatosensibele test uit te voeren, maar voerde de visuele test normaal uit (score: 44 van de 48 testen correct).

In de volgende maanden kon door intensief trainen van dit dier PM4 de hand contralateraal aan de premotorische laesie vrij gemakkelijk tot betere scores op de visuele schijf gebracht worden, maar met de hand contralateraal aan de postcentrale laesie bleef het onmogelijk het voedselbrokje binnen de gestelde tijd van 15 seconden, uit welke stand van de somatosensibele testschijf dan ook te verwijderen en in de meeste gevallen lukte dit in het geheel niet.

In een drietal andere dieren (PM5, 6 en 7) werd een eenzijdige premotorische laesie aangebracht voordat een commissurotomie was verricht. De laesies in deze dieren waren groter, zodanig dat nu ook het gedeelte van de cortex binnen de concaviteit van de sulcus arcuatus (waarin het zogenaamde frontale oogveld, area 8 van Brodmann) verwijderd werd. Dit om een meer complete ablatie van de achterzijde van deze sulcus, vooral in de diepte, te verzekeren.

Direct na deze eenzijdige grotere premotorische laesies bleek er een verwaarlozing (neglect) of inattentie te bestaan voor de contralaterale gezichtsveldhelft (zie ook hoofdstuk V onder "het frontale oogveld"). De dieren hadden daarbij enige dagen de neiging om de ogen en het hoofd te draaien naar de zijde van de laesie en toonden vaak zogenaamd "forced circling" in deze zelfde richting. Ook deze dieren hadden gedurende een periode van twee tot vier weken postoperatief een zwakte van de arm en hand contralateraal aan de laesie, per dier zeer wisselend in ernst, terwijl zij gedurende deze periode ook vaak met deze arm mis reikten. Opvallend was dat gedurende de eerste drie postoperatieve dagen een voedselbrokje nadat het opgepakt was door de aangedane hand vaak niet naar de mond werd gebracht, maar in de vuist werd gehouden alsof het dier de hand met het voedselbrokje negeerde.

Bij het dier PM5 bleek de zwakte van de aangedane arm en hand nauwelijks te verbeteren, en het dier kon met deze arm slechts langzaam en trillend reiken naar voedsel, terwijl de hand nooit meer in staat bleek onafhankelijke vingerbewegingen uit te voeren. Dit dier heeft met de aangedane hand na de premotorische laesie dan ook nooit de somatosensibele test leren beheersen. Bij de histologische controle bleek hier een belangrijk deel van de motorische cortex ondergraven (zie "histologie van de corticale ablaties").

De dieren PM6 en PM7 echter waren na vier weken weer in staat met de aangedane hand fraaie onafhankelijke vingerbewegingen uit te voeren, zó dat ze met het onafhankelijke gebruik van de wijsvinger van de aangedane hand nu gemakkelijk voedselbrokjes uit de kleinste holten van het Klüver bord konden wippen. Toch had de aangedane hand van deze twee dieren ook na vier weken op de somatosensibele test nogal wat moeite. Deze hand leek vaak "afgeleid" door de opstaande randen van de somatosensibele testschijf, zodat de hand er als het ware aan bleef kleven en de schijf niet meer verder exploreerde. Dit gedrag lijkt sterk op dat wat beschreven is als "forced grasping" (Adie en Critchley 1927, Fulton 1934, Travis 1955b). Aanvankelijk nam het dier dan ook gewoonlijk meer dan 15 seconden om het voedselbrokje uit de somatosensibele testschijf te pakken te krijgen. Toch toonde nu de aangedane hand geen vermindering van onafhankelijke vingerbewegingen bij het manipuleren van kleine voedselbrokjes. Hieruit concludeerden we dat de precentrale controle over de gefractioneerde hand- en vingerbewegingen ongeveer vier weken na de premotorische laesies ook in deze twee dieren intact was.

Bij het testen op de visuele testschijf, ongeveer anderhalf tot tweeëneenhalve maand na de eenzijdige grotere frontale laesies, en nog vóór de commissurotomieën, bleken de dieren PM6 en 7 met de aangedane hand een duidelijk defect te vertonen. Het dier PM6 voerde met de aangedane hand 24 van de 60 uitgevoerde testen correct uit, tegenover met de intacte hand 50 van de 60 correct, en het dier pm7 scoorde met de aangedane hand 33 en met de intacte hand 47 van de 48 testen correct (zie figuur 12).

Echter het visuomotorische defect van de aangedane hand bij deze dieren PM6 en 7, zoals gescoord op de visuele testschijf, verbeterde geleidelijk gedurende de volgende drie tot zes maanden. Daarom werd bij deze dieren vervolgens een "standaard" commissurotomie verricht: in het dier PM6 tien maanden en in het dier PM7 drie maanden na de premotorische laesie. Na een herstelperiode van vijf tot zeven dagen na deze "standaard" commissurotomie, waren de dieren weer in staat zonder mankeren onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren, zoals o.a. bleek uit het handgedrag op de somatosensibele testschijf, waarop de handen de voedselbrokjes nu gemakkelijk binnen 15 seconden uit elke stand van de schijf met de opstaande randen konden verwijderen.

Op de visuele testschijf echter bleek de aangedane hand van beide dieren nu weer een duidelijk defect te vertonen, welk defect zich echter in een periode van drie tot vier maanden wederom geleidelijk herstelde, hoewel de score nooit "normaal" werd.

Derhalve werd vervolgens in één van deze twee dieren (PM7), in een derde operatie negen maanden na de "standaard" commissurotomie (dat is

± twaalf maanden na de eenzijdige premotorische ablatie) de commissurotomie “verlengd” zodat nu ook de mesencephale tegementale decussaties, waaronder die van de rubrospinale banen, werden doorsneden. Na deze operatie behielden de handen en in het bijzonder ook de aangedane hand, het vermogen om onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren (voor scores op de somatosensibele test, zie tabel I). Op het visuele rozet echter bleek dit dier PM7 na deze “verlengde” commissurotomie met de aangedane hand en vingers nu weer een toegenomen visuomotorisch defect te vertonen en nu was dit defect blijvend. Zo bleek bij testen één jaar na de “verlengde” commissurotomie de aangedane hand nog altijd slechts 22 van de 48 testen correct te scoren, tegenover de intacte hand die 41 van de 48 testen correct uitvoerde (zie figuur 13).

Samenvattend was van de dieren PM5, 6 en 7 het dier PM5 na de premotorische laesie niet in staat de somatosensibele test, noch de test met het visuele rozet correct uit te voeren, en dit waarschijnlijk door een zuiver motorisch defect. De dieren PM6 en PM7 toonden met de aangedane hand een normaal gedrag op de somatosensibele test, doch een defect op de visuele test en dit visuomotorische defect was slechts blijvend in het dier PM7, nadat de commissurotomie “verlengd” was tot in het ventrale mesencephale tegmentum.

Ter controle werd bij één dier (FEF) de cortex binnen de sulcus arcuatus, waarin o.a. het frontale oogveld (area 8 van Brodmann), eenzijdig verwijderd. Tweeëneenhalve maand later werd bij dit dier een “standaard” commissurotomie verricht.

Onmiddellijk na de corticale laesie negeerde dit dier stimuli in de contralaterale gezichtsveldhelft, terwijl het ook de contralaterale lichaams-helft, vooral de arm en hand, aanvankelijk minder gebruikte. Waarschijnlijk dientengevolge richtte het dier zijn aandacht steeds naar ipsilateraal waardoor vaak een torticollis ontstond, en het dier bij de minste of geringste prikkel in de ipsilaterale richting rond ging lopen (net als de dieren PM5, 6 en 7 met praemotorische ablaties waarin ook het frontale oogveld was betrokken; zie ook hoofdstuk V onder “het frontale oogveld”). Na enkele dagen echter was dit gedrag verdwenen. Binnen 10 dagen werd dit dier getest op de visuele testschijf. Hierop kon geen verschil in gedrag tussen beide handen worden aangetoond. Bij een formele scoring voerde dit dier met de hand contralateraal aan de corticale laesie 33 en met de ipsilaterale hand 31 van de 36 testen correct uit. De vervolgens verrichtte “standaard” commissurotomie had geen enkele invloed op deze scores.

Handgedrag na de premotorische corticale ablaties op de “perspextesten”

Bij drie dieren (de dieren PM5, 6 en 7) met een eenzijdige premotorische ablatie werd ook het vermogen getest om met de arm naar voedsel te reiken om een transparant obstakel heen.

Aanvankelijk werd hiertoe de voorkant van de kooi vervangen door een doorzichtige perspexplaat met een gat in het midden. Aan de buitenkant van het doorzichtige perspex werden telkens op andere plaatsen rond het gat stukjes appel gekleefd. Nadat de aangedane arm met plakband aan het lichaam gefixeerd was, bleken de dieren na enige oefening vlot te leren de intacte arm en hand door het gat te brengen om de appel te pakken. Indien echter de intacte arm gefixeerd en de aangedane arm vrij gelaten werd, gedroegen zij zich volslagen anders. Nu reikten de dieren met de aangedane arm (contralateraal aan de premotorische laesie) in de meeste gevallen niet door het gat, maar rechtstreeks naar de plaats waar het schijfje appel zichtbaar was, waarbij de hand uiteraard tegen het perspex stootte. Na veel oefenen leerden zij soms wel om de arm door het gat te steken en zo de appel te pakken, maar dit alleen in die situaties waarbij het stukje appel aan de kant van de gefixeerde arm aan de buitenkant van het perspex was gekleefd, zodat de dieren met de niet gefixeerde aangedane arm met een vrij gemakkelijke beweging door het gat konden reiken en zo de appel konden pakken.

Het was in deze testsituatie met de doorzichtige perspexvoorkant, dan ook niet geheel zeker dat het gedrag van de aangedane arm niet het gevolg was van een onvermogen om de vereiste, soms moeilijke bewegingen uit te voeren. Daarom vervingen wij later de bodem in plaats van de voorkant van de kooi door doorschijnend perspex. Deze bodemplaat werd zo geconstrueerd dat de positie van het zich nu excentrisch bevindende zwart omlijnde gat van test tot test veranderd kon worden terwijl het schijfje appel steeds op dezelfde plaats in het midden aan de onderkant van de doorzichtige plaat gekleefd werd. Ook in deze testsituatie vertoonden de dieren eenzelfde verschil in visueel gestuurd reikgedrag van beide armen als in de situatie met de doorschijnende voorkant (zie figuur 14).

16 tot 23 Maanden na de eenzijdige premotorische ablaties (dat is 6 tot 12 maanden na de commissurotomieën) werden de dieren op deze transparante perspex bodemplaat formeel getest in tenminste twee opeenvolgende zittingen van tien testen per arm. Hierbij bleek dat de drie dieren de intacte arm en hand in tenminste acht van de tien keer direct door het gat naar de appel brachten. Met de aangedane arm daarentegen reikten de dieren in tenminste negen van de tien keer naar de plek waar de appel door het perspex heen zichtbaar was, zodat zij met deze hand tegen het perspex stootten. Soms

"Premotor"



Precentral



Uit Moll en Kuypers (1977).

Toestemming voor reproductie
aangevraagd.

Figuur 14. "Grote Perspex" test met de doorzichtige bodemplaat.

Op de bovenste foto reikt het dier met de hand contralateraal aan een premotorische cortex laesie rechtstreeks naar de plek waar het schijfje appel onder het perspex zichtbaar is.

De onderste foto toont het dier met de laesie van het precentrale handgebied links. Het dier reikt met de aangedane hand via het gat naar de appel.

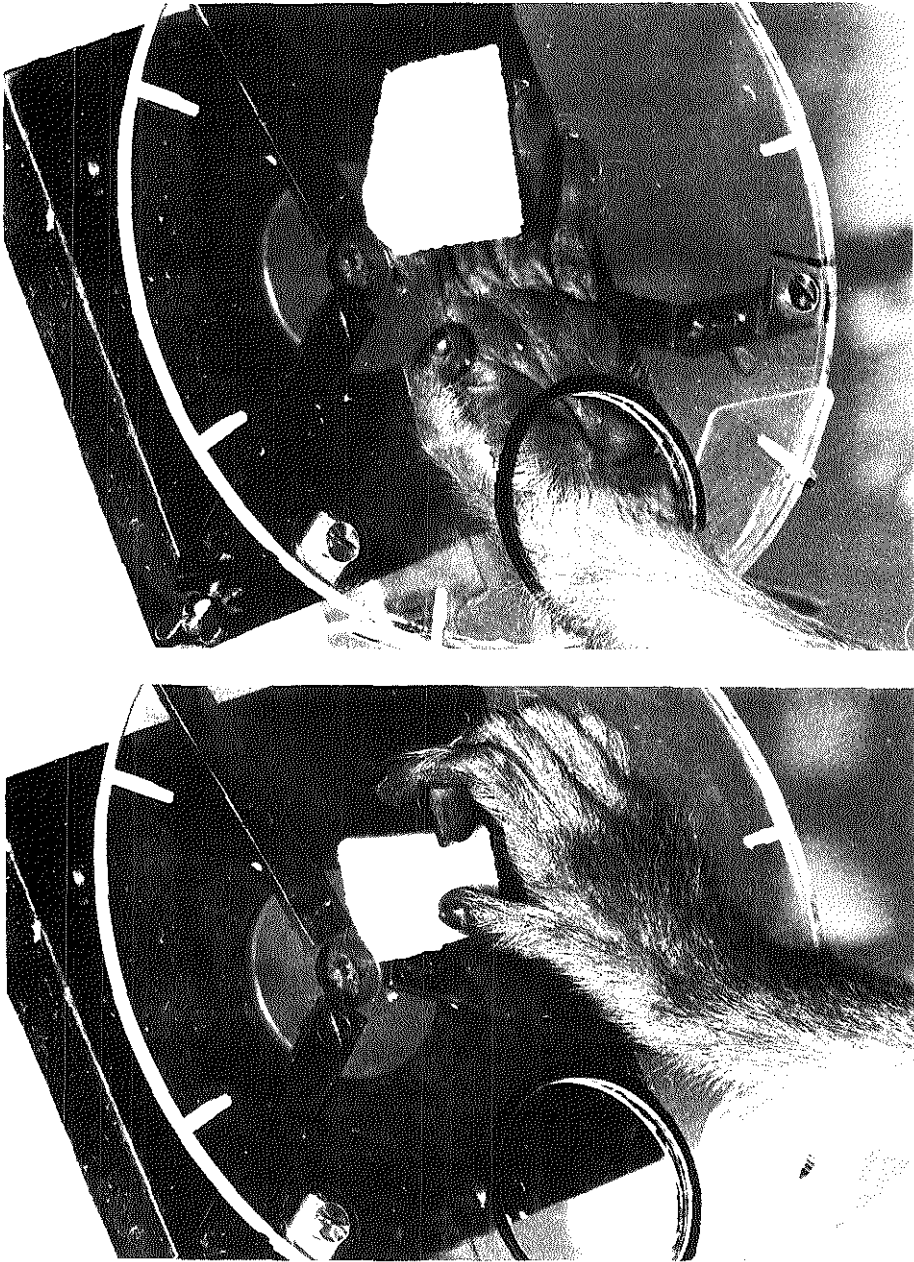
leidden de dieren de aangedane arm en hand wel naar het zwart omljnde open gat maar leken dan even te aarzelen, om dan de hand weer terug te brengen naar de plaats waar het schijfje appel door het perspex heen zichtbaar was. Dit herhaalde zich vaak zodat de arm en hand tussen de plek waar de appel zichtbaar was, en het gat heen en weer werden bewogen zonder dat de arm door het gat gestoken werd. Dergelijke itererende bewegingen na een premotorische laesie waren, zoals al beschreven, ook waargenomen op de visuele testschijf.

Een en ander bleek overigens onafhankelijk van de plaats van het open gat ten opzichte van het dier, d.w.z. onafhankelijk van de gezichtsveldhelft waarin het open gat of de appel zich bevond. Dit bleek b.v. uit het simpele feit dat als de appel onder het zwart omljnde gat werd aangeboden, de aap met de aangedane arm en hand steeds, onafhankelijk van de positie van het open gat ten opzichte van het dier, direct naar het gat reikte en de appel pakte.

Later werd de testsituatie weer iets gewijzigd. Dit omdat het gestoorde reikgedrag op de test met de doorschijnende bodemplaat mogelijk te wijten zou kunnen zijn aan een onvermogen het lichaam te oriënteren naar de appel of naar het gat, in plaats van aan een visuomotorische reikstoornis. De dieren werden nu getest, gezeten voor een kleinere doorzichtige perspex plaat, met een excentrisch zwart omljnd gat waarvan de positie steeds veranderd werd. Ook hier werd het schijfje appel in het midden aan de achterzijde van het perspex gepresenteerd (zie figuur 15).

De drie dieren (PM5, 6 en 7) toonden nu op dit "kleine perspex" met de aangedane arm weer eenzelfde gedrag als op het "grote perspex" met de doorzichtige bodemplaat. Indien 19 tot 21 maanden na de premotorische ablatie de dieren, in twee zittingen van elk tien testen per hand, werden gescoord, bleken de dieren met de aangedane arm en hand weer in tenminste acht van de tien testen rechtstreeks naar de plaats waar het stukje appel achter het "kleine perspex" zichtbaar was te reiken, zodat de aangedane hand acht van de tien keer tegen het perspex stootte. De intacte arm daarentegen bracht de hand in tenminste acht van de tien proefnemingen via het gat naar de appel.

Men zou kunnen aanvoeren dat dit abnormale reikgedrag het gevolg is van een eventuele beschadiging van de aangrenzende primaire motorische cortex in het caudale deel van de precentrale gyrus. Daarom werd ook het reikgedrag van het dier met een eenzijdige ablatie van het precentrale handgebied (M), op de perspextesten onderzocht. Hoewel dit dier met de contralaterale hand niet in staat was onafhankelijke vingerbewegingen uit te voeren (vide supra) bleek het met deze hand de perspextesten feilloos te kunnen uitvoeren. Toen dit dier ongeveer twintig maanden na de precen-



Figuur 15. "Kleine perspex" test.

Boven: intacte hand

Onder: aangedane hand, contralateraal aan de premotorische laesie.

trale handlaesie formeel werd getest in twee opeenvolgende zittingen van tien testen per hand, bleek het de aangedane hand in negen van de tien testen direct door het gat te brengen. Nadat bij dit dier in de andere hemisfeer een premotorische laesie (in uitgebreidheid gelijk aan die in de dieren PM5, 6 en 7) was gemaakt, was er op de perspexproeven een opvallend verschil in gedrag van beide handen (zie figuur 14). Dit was vooral duidelijk indien beide handen vrij gelaten werden in hun bewegingen. Het dier reikte dan met beide handen vaak tegelijkertijd naar de appel, maar hierbij stootte de hand contralateraal aan de premotorische ablatie vrijwel steeds tegen het perspex op de plaats waar het stukje appel door het perspex heen zichtbaar was, terwijl de hand contralateraal aan de precentrale handlaesie door het open gat werd gebracht, waarna het dier met deze hand weliswaar wat onhandig met langzame grijpbewegingen van de gehele hand het stukje appel van de onderkant van het doorzichtige perspex wist te verwijderen.

Bij de dieren PM5, 6 en 7 was (zie hoofdstuk V) de gyrus arcuatus in de premotorische ablatie betrokken. Ter controle werd daarom ook het dier met uitsluitend een eenzijdige ablatie van de gyrus arcuatus (FEF) op het perspex getest. Dit dier bleek zowel op de test met de doorzichtige bodemplaat, als op die met het kleine perspexplaatje, met beide armen een normaal reikgedrag te vertonen en in tenminste acht van de tien keer de handen via het gat naar de appel te brengen.

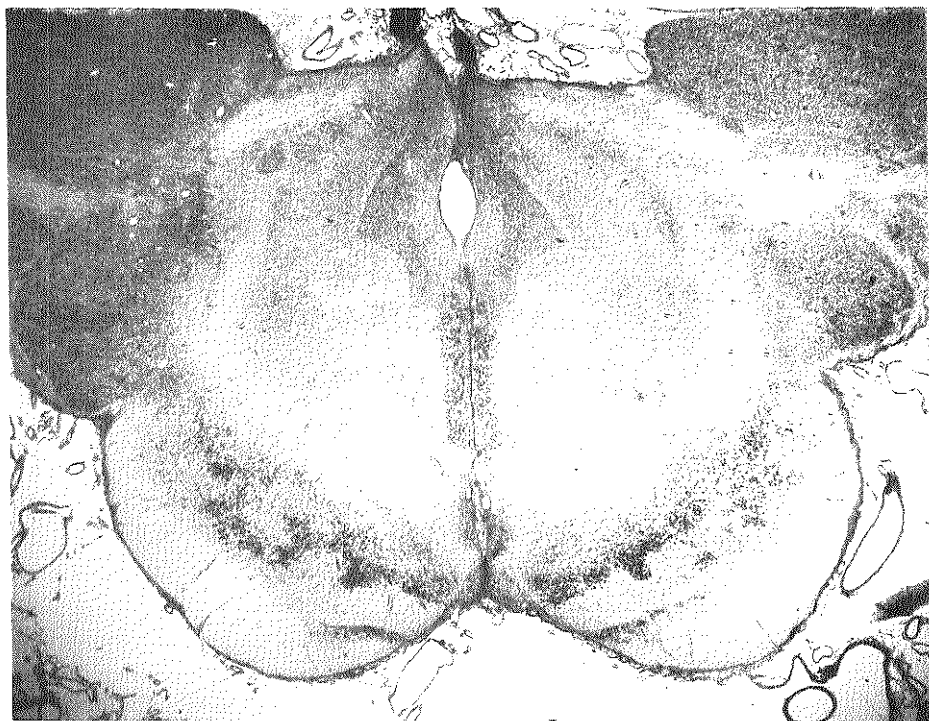
Histologische controle van de dieren met corticale ablaties

Histologie van de commissurotomieën

In de vier dieren (PM1, 2, 3 en 7) met een “verlengde” commissurotomie bleek de doorsnijding van de telencephale, en diëncephale commissuren compleet.

In drie van deze dieren (PM1, 3 en 7) bleek de doorsnijding van de mesencephale tegmentale decussaties ook de rubrospinale banen volledig doorsneden te hebben, gezien het feit dat de rode kernen in deze dieren geen magnocellulaire elementen meer bleken te bevatten (zie figuur 16). In één dier (PM2) echter, restten beiderzijds nog enkele van dergelijke elementen van de rode kern.

In het dier PM3 bleek de “verlengde” commissurotomie de mesencephale tegmentale decussaties niet in de middellijn, maar iets links ervan doorsneden te hebben. Hierdoor waren vezels van het brachium conjunctivum rostraal van diens kruising beschadigd en hieraan moet zeer waarschijnlijk de ataxie van de rechter arm bij dit dier toegeschreven worden.



Figuur 16. "Verlengde" commissurotomie: doorsnijding van de tectale, dorsale en ventrale mesencephale decussaties.

De tectale commissuren waren in de dieren PM1 en 2 volledig doorsneden, in het dier PM3 en in dier PM6 echter bleek weliswaar de commissuur van de colliculus superior volledig doorsneden te zijn, doch het meest caudale deel van de tectale commissuur bleek nog intact.

In de dieren PM4, 5 en 6 met een "standaard" commissurotomie bleken de telencephale commissuren volledig doorsneden. Ter hoogte van de massa intermedia thalami echter bleken bij deze dieren nog enkele weefselbruggen aanwezig te zijn.

In alle hersenen met commissurotomieën bleek de fornix aan de linker zijde en het septum vlak bij de mediaanlijn licht beschadigd, iets dat vaak het geval blijkt te zijn na "split-brain" operaties (zie o.a. Brinkman en Kuypers 1973, Haaxma en Kuypers 1975).

Histologie van de corticale ablaties

De laesie van het *precentrale handgebied* bij het dier M bevond zich net

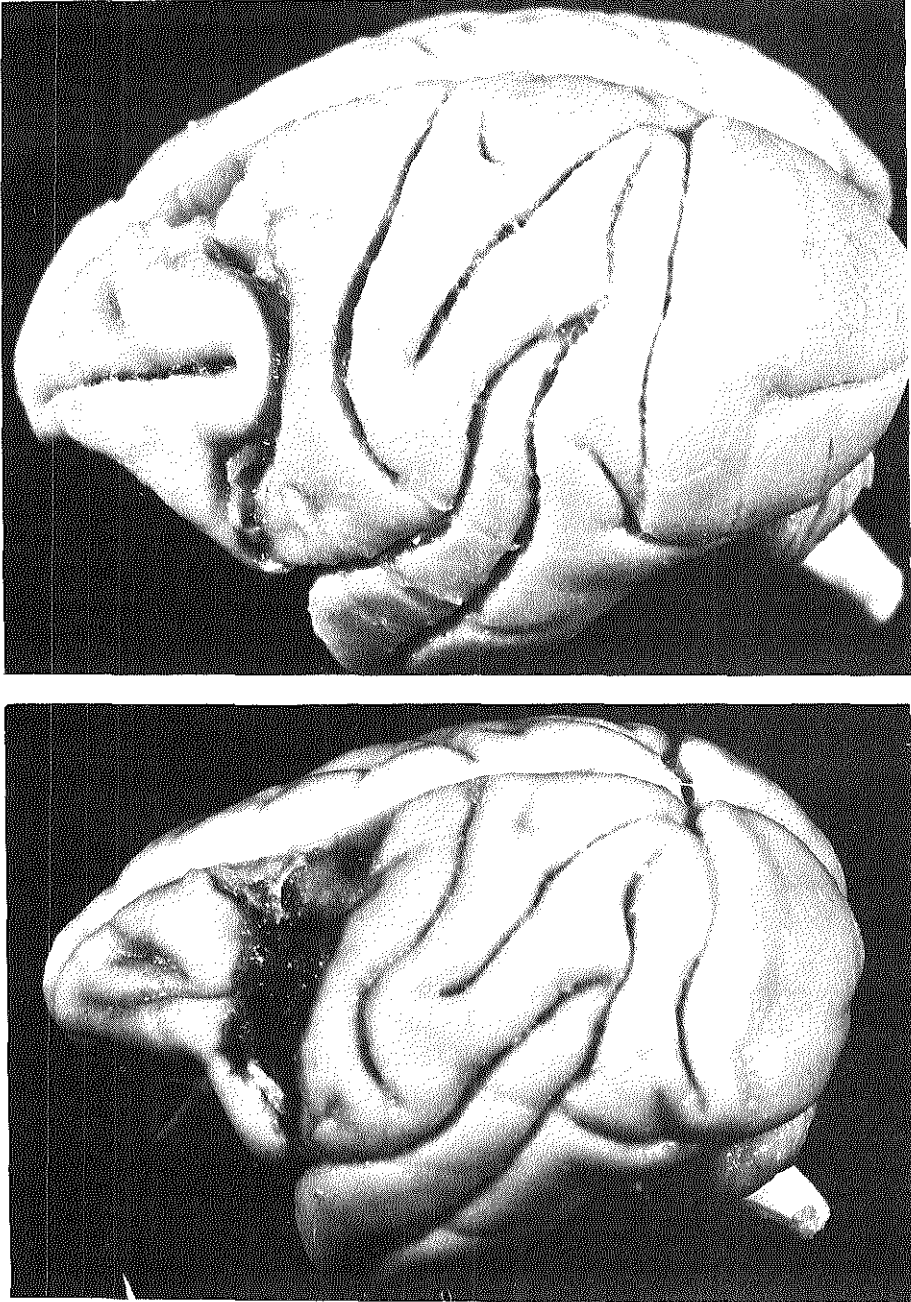
boven de "knie" aan de voorzijde van de centrale sulcus (zie figuur 6, zie ook Woolsey 1958). De laesie strekte zich ± 12 mm langs de centrale sulcus uit, terwijl de laesie in voor- en achterwaartse richting 4.5 tot 5 mm mat. Alle lagen van de cortex, zowel aan de oppervlakte, als ook in de diepte aan de voorzijde van de centrale sulcus, waren getroffen. Rostraal van de laesie werd slechts hier en daar een geïsoleerde Betzcel gezien, zodat de laesie in voor-achterwaartse richting vrijwel geheel area 4 betrof.

In de verschillende dieren met ablaties van de *premotorische corticale gebieden* verschilden de laesies enigszins in uitbreiding, zowel naar voren, d.w.z. in de richting van de sulcus arcuatus, als ook naar achteren. In de dieren PM1, 2, 3 en 4 omvatte de premotorische laesie niet, in de dieren PM5, 6 en 7 wel de gyrus arcuatus (zie figuur 17). Bij het dier PM1 was een ablatie van de premotorische cortex in de ene en een zogenaamde frontale leucotomie in de andere hemisfeer verricht, en ook het dier PM4 had laesies in beide hemisferen: een premotorische laesie aan de ene en een post-centrale gyruslaesie aan de andere kant.

In de dieren PM1, 2 en 4 bleken de ablaties van de premotorische corticale gebieden, inclusief de supplementair motorische cortex en het gebied rond de sulcus precentralis superior, vrijwel compleet (zie figuur 18). Alleen in het diepste deel van de achterzijde van de sulcus arcuatus bleek bij deze dieren nog enige cortex gespaard te zijn. Caudaal van de ablatie toonde de cortex in deze dieren de kenmerken van area 4 (zoals gedefinieerd door Brodmann 1909 en Denny-Brown en Botterell 1948), zodat het rostrale deel van de precentrale gyrus (waar ook parietofrontale verbindingen eindigen) geheel in de laesie betrokken moet zijn geweest.

In het dier PM3 bleek de laesie zich wat minder naar caudaal uit te strekken, zodat het meest caudale deel van area 6, grenzend aan area 4, gespaard leek. Bovendien was er ook in dit dier enig corticaal weefsel aan de achtergrens van de sulcus arcuatus gespaard gebleven, zo ook in de supplementair motorische cortex en rond de sulcus precentralis superior.

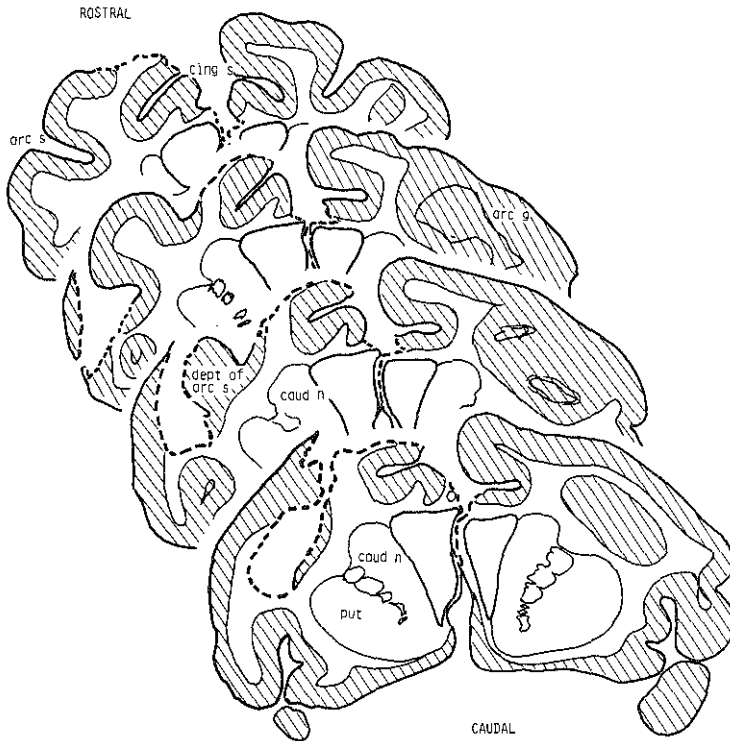
Het dier PM4 had behalve een premotorische laesie in de ene hemisfeer, ook een postcentrale gyruslaesie in de andere hemisfeer. In dit dier strekte de ablatie van de postcentrale gyrus zich uit langs de centrale sulcus vanaf het gebied net boven de tip van de sulcus interparietalis (zie figuur 6) tot de mediale rand van de hemisfeer. In voor-achterwaartse richting mat de laesie 3.5 tot 4 mm. Aan de oppervlakte van de postcentrale gyrus waren alle lagen van de cortex gelaedeerd maar er restte nog wat corticaal weefsel in de diepte van de caudale zijde van de centrale sulcus.



Figuur 17. Premotorische ablaties.

Boven: PM1

Onder: PM6, waarbij ook de gyrus arcuatus in de laesie betrokken is.



Figuur 18. Semidiagrammatische weergave van de premotorische laesie van het dier PM1.

In de dieren met de grotere premotorische ablaties (PM5, 6 en 7) bleek het gebied binnen de sulcus arcuatus geheel verwijderd, tot en met het achterste éénderde deel van de sulcus principalis (zie figuur 19). In de dieren PM6 en 7 bleek area 6 in het rostrale deel van de precentrale gyrus op sommige plaatsen gespaard te zijn, zoals bleek uit een dunne schorslaag zonder reuze pyramidecellen van Betz. De gebieden boven en onder de sulcus arcuatus en in het bijzonder ook het gebied in het diepste deel van de achterste begrenzing van de sulcus arcuatus, evenals de supplementair motorische cortex, bleken in deze dieren compleet te zijn verwijderd.

De corticale laesie in het dier PM5 met een blijvend defect in de uitvoering van de onafhankelijke vingerbewegingen, bleek nogal schuin naar achteren te verlopen, en een belangrijk deel van de precentrale motorische cortex (area 4) ondergraven te hebben, waarbij zeer waarschijnlijk veel vezels van de directe cortico-motorneuronale baan doorsneden waren. In dit dier bleek ook de ipsilaterale pedunculus cerebri en de ipsilaterale pyramide in de medulla oblongata geschrompeld te zijn en veel gliose te bevatten.



Figuur 19. Semidiagrammatische weergave van de premotorische laesie van het dier PM6.

Bij het afsluiten van deze studie was het dier met een eenzijdige ablatie van de gyrus arcuatus (FEF) nog in leven, zodat van dit dier geen histologische controle beschikbaar is.

II. Resultaten van de frontale leucotomieën

Gedrag van de handen op de visuele en op de somatosensibele testschijf

Zoals beschreven in hoofdstuk VI werd bij drie dieren (L1, 2 en 3) een unilaterale leucotomie uitgevoerd ter hoogte van de rostrale grens van de precentrale motorische cortex (frontale leucotomie). Dit teneinde de premotorische afferenten naar het precentrale handgebied te doorsnijden, waarbij bovendien ook een disconnectie tot stand gebracht werd tussen de meer caudaal gelegen "visuele" corticale gebieden en hun rostrale (pre-

motorische) eindigingsgebieden. Bij één van deze dieren (L3) was drieëneenhalve maand vóór de frontale leucotomie, in de andere hemisfeer een premotorische corticale ablatie uitgevoerd (dit dier is bij de beschrijving van de premotorische ablaties PMI genoemd, vide supra).

Ook bij deze dieren werden commissurotomieën uitgevoerd: bij het dier L1 een "verlengde" commissurotomie vijf maanden na de frontale leucotomie, bij het dier L2 zes maanden erna een "standaard" commissurotomie, terwijl bij het dier L3 al elf maanden vóór de frontale leucotomie een "verlengde" commissurotomie was uitgevoerd.

Direct na de eenzijdige frontale leucotomieën bleek er ook bij deze dieren een uitgesproken zwakte van de contralaterale arm en hand. De bewegingen van de aangedane arm verliepen langzaam en onderling onafhankelijke vingerbewegingen werden gedurende de directe postoperatieve periode nauwelijks uitgevoerd. Opvallend was dat deze dieren (L1, 2 en 3) nauwelijks draaigedrag vertoonden, terwijl evenmin "forced grasping" werd waargenomen. Het herstel na de frontale leucotomieën verliep sneller dan na de corticale ablaties en na één tot maximaal twee weken konden de contralaterale hand en vingers bij deze dieren weer vrijwel normaal onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uitvoeren. Dit werd o.a. aangetoond met behulp van het Klüver bord, waarbij de dieren moeiteloos met een fraaie pincetgreep, of alleen met de gestrekte wijsvinger kleine voedselbrokjes uit de kleinste gaatjes verwijderden. Ook op de somatosensibele test hadden de dieren nu geen moeite het voedselbrokje bij elke stand van de schijf binnen vijftien seconden te verwijderen.

Op de visuele testschijf echter bleken ook deze dieren met de aangedane hand en vingers een defect te vertonen, ongeveer gelijk aan dat van de aangedane hand bij de dieren met de premotorische corticale laesies. Dit defect in de visuele sturing van de aangedane hand en vingers na een eenzijdige frontale leucotomie persisteerde bij het dier L3, waarin zoals men zich zal herinneren tevoren een "verlengde" commissurotomie was uitgevoerd. Bij de andere twee dieren bleek de score van de aangedane hand op de visuele test vrij gemakkelijk op te voeren door frequent testen. Daarom werden bij deze twee dieren (L1 en L2) vervolgens commissurotomieën verricht, in het dier L1 een "verlengde", in het dier L2 een "standaard" commissurotomie. Ook na deze commissurotomieën waren beide dieren al spoedig weer in staat de vereiste onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren. Dit bleek o.a. uit het gedrag van de handen op de somatosensibele test. Het dier L3 had met de hand contralateraal aan de premotorische leucotomie na de "verlengde" commissurotomie zelfs een kortere tijd nodig dan tevoren om het voedselbrokje bij de verschillende standen van de somatosensibele testschijf te verwijderen (zie tabel II).

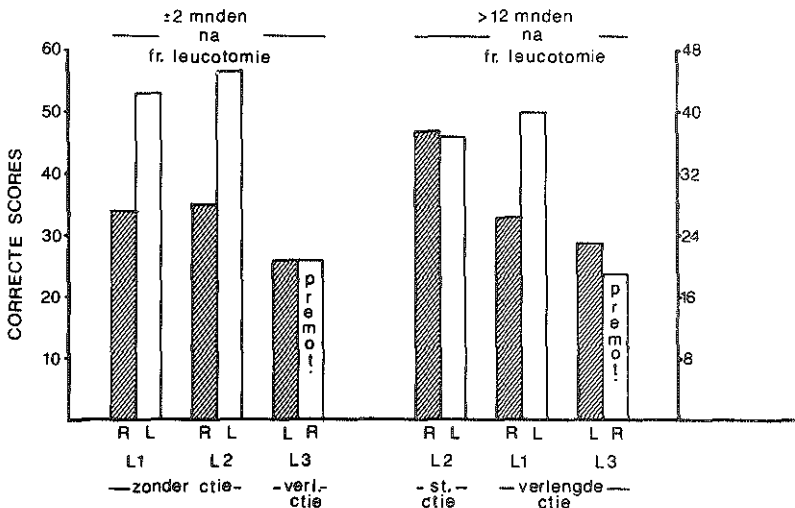
Tabel II. Tijdscores op de somatosensibele testschijf – gemiddelden voor de vier standaardposities van de schijf tesamen – van de dieren met de frontale leucotomieën. (De onderstreepte letter geeft de “aangedane” hand aan).

		vóór de laesie	tenminste 6 mnd. na de laesie, en na de commissurotomie	
L1	<u>R</u>		9,0 sec.	verlengde ctie
	<u>L</u>		7,5 sec.	
L2	<u>R</u>		11,6 sec.	standaard ctie
	<u>L</u>		10,7 sec.	
L3	R	6,3 sec.	5,0 sec.	verlengde ctie
	<u>L</u>	8,4 sec.	6,7 sec.	

Op de visuele testschijf trachtte het dier L1 vooral na de “verlengde” commissurotomie steeds het hoofd en het lichaam te oriënteren volgens de stand van de wit omljnde open groeven van de visuele testschijf en dit vaak zeer snel, nog voordat het dier hoofd en schouders tussen de verticale planken plaatste en dus nog voordat het dier met de aangedane hand naar de schijf reikte. Dit dier “mat” als het ware steeds even de richting van de wit omljnde open groeven door het hoofd even scheef te houden. Op deze manier bleek de aangedane hand toch vaak in staat de duim en wijsvinger direct in de open groeven van de visuele testschijf te krijgen. Werde echter de visuele testschijf pas getoond nadat hoofd en schouders van het dier tussen de verticale planken geïmmobiliseerd waren, dan bleek er een duidelijk verschil in de visueel geleide hand- en vingerbewegingen van beide handen. Nu maakte de aangedane hand veel fouten op de visuele testschijf en soms leek deze hand bijna “blind”, terwijl de intacte hand en vingers zich vlug en vaardig aanpasten aan de wit omljnde open groeven, om vervolgens met duim en wijsvinger via deze groeven het voedselbrokje te pakken. Bij dit dier (L1) bleek na de “verlengde” commissurotomie (waarbij dus ook de kruising van de rubrospinale banen in het mesencephalon waren doorsneden) de stoornis van de aangedane hand en vingers op de visuele testschijf door training nauwelijks meer te beïnvloeden, en de stoornis persisteerde tot het einde van de testperiode ruim één jaar na de commissurotomie.

Bij het dier L2 nam het visuomotorische defect van de aangedane hand en vingers op de visuele testschijf na de “standaard” commissurotomie aanvankelijk weer toe, doch na enkele maanden bleek de score op deze test bij dit dier wederom zeer gemakkelijk op te voeren.

De scores op de visuele testschijf van deze dieren met een éézijdige frontale leucotomie, tenminste één jaar na de commissurotomieën waren als volgt: het dier L1 scoorde bijna anderhalf jaar na de frontale leucotomie, dat is ruim één jaar na de “verlengde” commissurotomie, met de aangedane hand 33 van 60 uitgevoerde testen correct, en met de intacte hand 50 van 60 correct; het dier L2 met een “standaard” commissurotomie, scoorde ruim anderhalf jaar na de frontale leucotomie met de aangedane hand 48 en met de intacte hand 46 van de 60 testen correct; en het dier L3 scoorde bijna twee jaar na de “verlengde” commissurotomie dat is één jaar na de leucotomie met de hand contralateraal aan de frontale leucotomie 23 van 48 testen correct, tegenover vóór de frontale leucotomie 44 van 48 testen correct (contralateraal aan de andere hand was een premotorische ablatie verricht, en deze hand scoorde 19 van 48 testen correct) (zie figuur 20).



Figuur 20. Scores op de visuele testschijf bij de dieren met éézijdige frontale leucotomieën.

Ook bij de dieren met een eenzijdige frontale leucotomie bleek dus de visuele sturing van onafhankelijke bewegingen van de contralaterale hand en vingers gestoord, terwijl de vereiste hand- en vingerbewegingen bijvoorbeeld op geleide van somatosensibele prikkels uitstekend uitgevoerd konden worden. Dit visuomotorische defect van de aangedane hand en vingers bleek ook hier slechts bij die dieren (L1 en 3) permanent, bij wie tenslotte ook de rubrospinale kruising in het ventrale mesencephale tegmentum deel uitmaakte van de commissurotomie.

Gedrag op de perspextesten

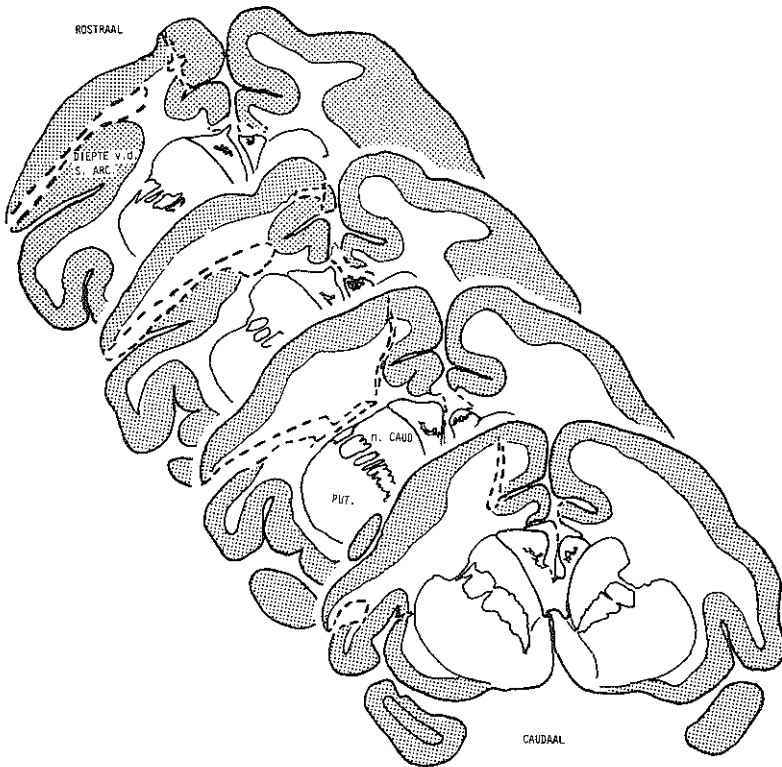
Bij twee (L1 en L2) van de dieren met een eenzijdige frontale leucotomie werd ook het reikgedrag van de armen op de perspextesten onderzocht: het dier L1 zowel op de “grote perspex” test met de doorzichtige bodemplaat, als op het “kleine perspex”, het dier L2 slechts op het “grote perspex”. Bij beide dieren werden deze testen afgenomen nadat een commissurotomie was verricht, in L1 een “verlengde” in L2 een “standaard” commissurotomie.

Op de “grote perspex” test met de doorzichtige bodemplaat vertoonden beide dieren enig verschil in handgedrag, maar dit leek van een andere orde dan bij de dieren met premotorische ablaties. Werde de intacte hand in vrijwel alle gevallen direct door het gat naar de appel geleid, de aangedane hand leek vaak te aarzelen tussen het gat en de plaats waar de appel zichtbaar was. Zo werd soms de aangedane hand rechtstreeks naar het gat gebracht, soms ook eerst naar de plaats van de appel, maar in dit laatste geval herstelde het dier zich als het ware direct en bracht de hand in één doorgaande beweging door het gat naar de appel. Nooit leek de aangedane hand “onweerstaanbaar” aangetrokken te worden door de appel, zoals in de dieren met de premotorische ablaties. Met de intacte arm aan het lichaam vastgebonden, liepen de dieren soms met het gezicht vlak boven de plaat, als het ware zoekend naar het open gat, alsof zij niet in staat waren de aangedane arm en hand, wel echter het hoofd en de ogen visueel te sturen. Scoren was op deze manier lastig, doch indien slechts als fout gescoord werd wanneer de aangedane hand steeds bleef reiken naar de plaats waar de appel zichtbaar was (zoals overigens ook gedaan was bij de dieren met premotorische ablaties), dan was de gemiddelde score voor de aangedane hand acht van de tien keer goed, d.w.z. slechts twee keer bleef de aangedane hand een paar keer tegen het perspex stoten op de plaats waar de appel zichtbaar was. Het dier L1 toonde met de aangedane arm en hand ook een dergelijk gedrag op het “kleine perspex”.

Histologische controle van de dieren met frontale leucotomieën

Bij de histologische reconstructies bleken in deze drie dieren (L1, 2 en 3) de telencephale, diëncephale en tectale commissuren volledig doorsneden te zijn. In de hersenen van de dieren L1 en L3 met een “verlengde” commissurotomie konden geen magnocellulaire neuronen in het gebied van de rode kernen meer gevonden worden, zodat ook de doorsnijding van de rubrospinale banen compleet moest zijn. Ook hier bleken in alle dieren de fornix en de gyrus cinguli licht beschadigd.

De doorsnijding van de witte stof reikte in de dieren L1 en L3 vrijwel tot de nucleus caudatus en het putamen, zonder deze structuren beschadigd te



Figuur 21. Semidiagrammatische weergave van de frontale leucotomie van het dier L1.

hebben (zie figuur 21). Direct caudaal van de leucotomie werden in deze twee dieren (L1 en L3) reuze pyramidecellen van Betz gezien, een aanwijzing dat het gehele rostrale deel van de precentrale gyrus losgekoppeld was van het precentrale handgebied in het meer caudale deel van deze gyrus.

In het dier L2 bleek de leucotomie wat verder rostraal uitgevoerd te zijn dan in de andere twee dieren. In dit dier was er namelijk direct caudaal van de leucotomie een smal gebied waarin geen Betzcellen herkend konden worden, zodat althans een gedeelte van het rostrale deel van de precentrale gyrus zich zeer waarschijnlijk caudaal van de leucotomie bevond. Bovendien was in dier L2 de doorsnijding van de witte stof niet geheel compleet, zoals bleek uit sommige coupes waarin nog weefselbruggetjes van witte stof in de diepte gezien werden. Het minder duidelijke visuomotorische defect op de visuele testschijf van de aangedane hand in dit dier L2, d.w.z. een defect dat door training gemakkelijk verbeterd kon worden, kan dus geweten worden zowel aan de intacte rubrospinale banen (er was immers slechts een

“standaard” commissurotomie uitgevoerd), doch ook aan enkele intacte vezelverbindingen tussen achterste pariëtale en temporale corticale gebieden en hun eindigingsgebied in het rostrale deel van de precentrale gyrus.

Resultaten van de thalamische laesies

De precentrale motorische cortex ontvangt niet alleen verbindingen van andere corticale gebieden, maar o.a. ook van het ventrale kernencomplex van de thalamus. Om de invloed van uitschakeling van deze thalamische afferenten op de activiteit van de motorische cortex te bestuderen, werd in acht apen gepoogd eenzijdig het oorsprongsgebied van de specifieke thalamische afferenten naar het precentrale handgebied te vernietigen (“VL arm-handgebied”). Dit gebied bestaat uit een longitudinale strook neuronen, zich uitstrekkend van het middendeel van de VPLo, via de VLc tot in de VL0 (zie hoofdstuk VI).

Na berekening van de stereotactische coördinaten (zie hoofdstuk VI) werden elektroden ter plekke gebracht met behulp van het stereotactische apparaat, waarna de laesies electrolytisch werden aangebracht.

Aangezien in veel dieren niet het gewenste gebied gelaedeerd bleek te zijn, leek het ons goed eerst de histologie van de thalamische laesies te behandelen om daarna het handgedrag van de dieren met een feitelijke laesie van het VL arm-handgebied te beschrijven.

Histologie van de thalamische laesies

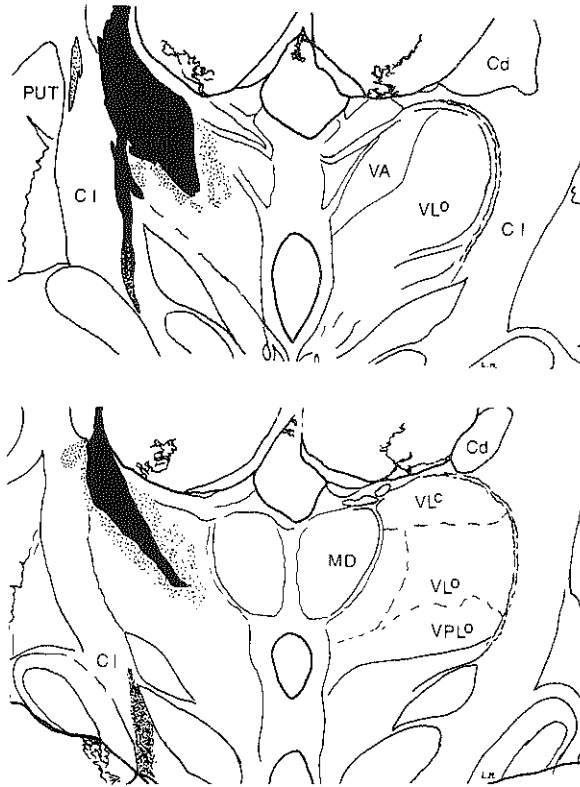
In vijf dieren bleek het VL arm-handgebied grotendeels gemist te zijn. De laesies in deze dieren bleken meestal te mediaal en te dorsaal, en vaak ook wat te veel naar voren gelegen te zijn. Hierbij bleken de volgende kerngroepen geraakt te zijn: de nucleus ventralis anterior (VA), het dorsale deel van de nucleus paracentralis, de nucleus centrolateralis en het dorsolaterale deel van de nucleus mediodorsalis. Als de VL kern in sommige van deze dieren al geraakt was, bleek een belangrijk deel van het VL arm-handgebied, nl. de VPLo-kern intact. Deze vijf dieren zullen hier daarom niet besproken worden. Wel echter is het interessant te vermelden dat de hand en vingers contralateraal aan de thalamische laesies in geen van deze vijf dieren een defect toonden, noch op de visuele test, noch op de somatosensibele test.

In de andere drie dieren (VL1, 2 en 3) bleek wel een zeer belangrijk deel van het VL arm-handgebied eenzijdig gedestruëerd te zijn. In twee (VL1 en

2) van deze drie dieren bleek de laesie grotendeels beperkt tot de VL en de VPLo maar in het derde dier (VL3) bleek de laesie ook de capsula interna geraakt te hebben (zie figuur 22 en 23).

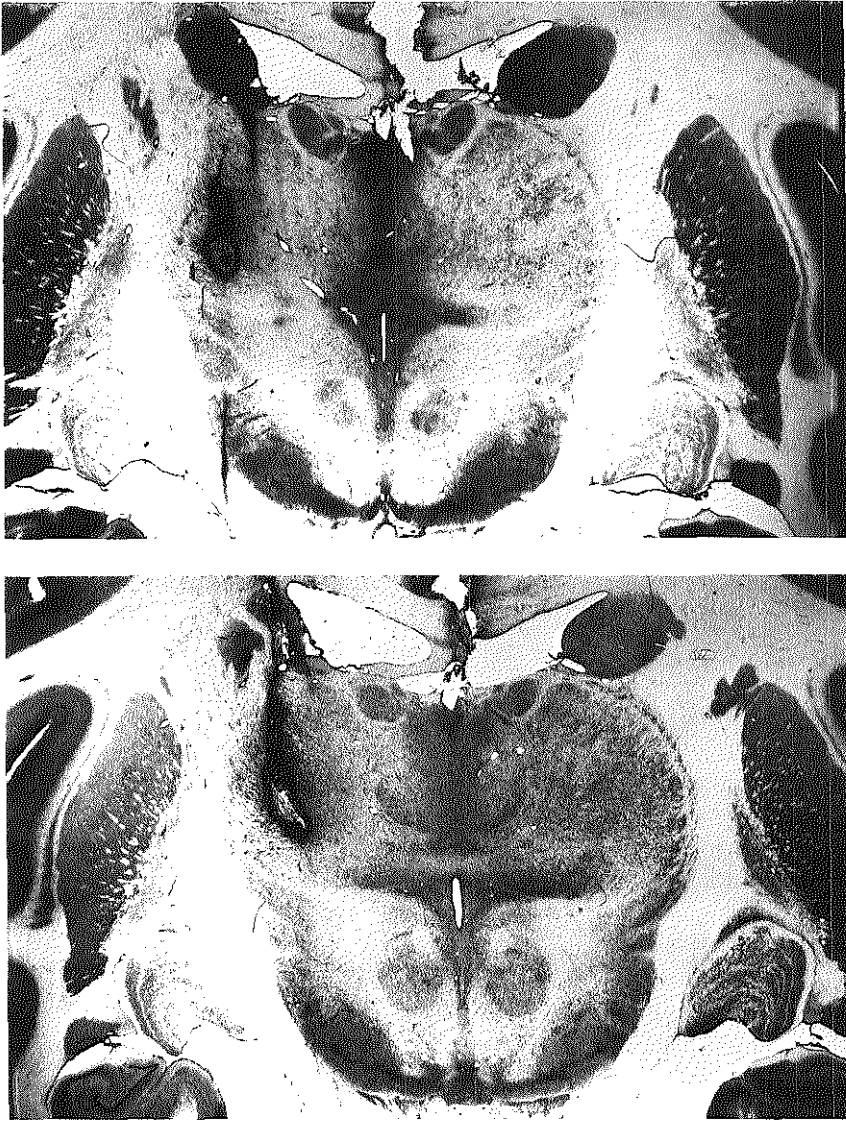


Figuur 22. Tekening van de thalamische laesie bij het dier VL2.



Figuur 23. Tekening van de thalamische laesie van het dier VL3, waarbij ook de capsula interna beschadigd bleek.

In de thalamus van de eerste twee dieren (VL1 en VL2) werden drie of vier naaldsporen gevonden, die omgeven waren door electrolytische laesies (zie figuur 24). De laesies waren voor het grootste deel tot één geheel samengevloeid en breidden zich uit van de VA via de VLo tot in de VLc en VPLo. Rond de necrotische gebieden bevond zich een vrij ruime zone met neuronaal celverval en gliose. Het totale gebied van celverlies omvatte in beide dieren een deel van de VA, een groot deel van de VLo, het middelste deel van de VLc en dat van de VPLo. Op veel plaatsen leek het aangedane deel van de thalamus als het ware gekrompen en de breedte van de thalamus mat aan de aangedane zijde ongeveer éénderde van die aan de intacte zijde. In één (VL2) van de twee gevallen bleek de thalamische laesie zich naar ventraal in de zona incerta en naar dorsaal in de nucleus caudalus uit te breiden.



Figuur 24. Foto van een coupe van de thalamus van het dier VL1.

In het derde dier (VL3) bleken de electrolytische laesies in de thalamus zich vrijwel op dezelfde plaatsen te bevinden als die in de eerste twee dieren. In dit dier echter breidde de laesie zich lateraal buiten de thalamus uit tot ver in de capsula interna (zie figuur 23). Hierbij passend kon een spoor van gliose

gevolgd worden vanaf het niveau van de laesie, via de pedunculus cerebri tot in de pyramide in de medulla oblongata aan de aangedane zijde.

Samenvattend waren er dus twee dieren (VL1 en VL2) waarbij de laesies het grootste deel van de celgroepen in de laterale thalamus die naar het precentrale handgebied projecteren (voor referenties zie hoofdstuk V), vernietigd hadden en waarbij de capsula interna gespaard was. In deze beide dieren waren ook "standaard" commissurotomieën verricht en bij de histologische controle bleken in beide dieren de telencephale commissuren geheel doorsneden en in VL1 ook de diëncephale commissuren. Slechts in het dier VL2 stonden nog enkele weefselbruggetjes in de massa intermedia thalami.

Handgedrag na laesies in het VL arm-handgebied

Bij de twee dieren (VL1 en VL 2) waarbij de laesie niet de capsula interna geraakt had, bleek er gedurende de eerste twee dagen na de operatie een geringe verandering in de stand van hand en vingers contralateraal aan de thalamische laesie. Er bestond vaak een lichte flexie in het polsgewricht en in de metacarpophalangiale gewrichten, terwijl de vingers in de interphalangiale gewrichten meestal gestrekt gehouden werden (zie ook Martin 1969). Bovendien bleken deze twee dieren gedurende de eerste twee post-operatieve dagen moeilijkheden te hebben met het uitvoeren van onafhankelijke vingerbewegingen aan de aangedane kant, hetgeen vooral opviel als de hand kleine voedselbrokjes uit de kleinste gaten van het Klüver bord probeerde te verwijderen. Dit verbeterde echter opvallend snel en na twee dagen was de aangedane hand bij deze dieren weer in staat met fraaie onafhankelijke bewegingen van de wijsvinger voedsel ook uit de kleinste gaatjes van het Klüver bord te verwijderen. Ook de test met het visuele rozet bleek nu fraai en zonder defect uitgevoerd te worden, waarbij beide dieren de aangedane hand en vingers zeer vlot en precies aanpasten aan de stand van de witte lijnen vóórdat de vingers de schijf raakten. Eén tot twee weken na de eenzijdige laesie van het VL arm-handgebied scoorde het dier VL1 op de visuele testschijf met de aangedane hand 31 van 36 uitgevoerde testen correct en met de intacte hand 33 van de 36 correct; het dier VL2 scoorde met de aangedane hand 33 van de 36 goed, tegenover met de intacte hand 31 van de 36 correct.

Om een eventuele invloed vanuit de andere hemisfeer uit te schakelen werden in beide dieren (VL1 en VL2) "standaard" commissurotomieën verricht, in het dier VL1 vier weken en in het dier VL2 acht weken na de eenzijdige thalamische laesies. Deze ingreep echter bleek het gedrag van de

handen en vingers niet te beïnvloeden: twee tot drie weken na de commissurotomie (dat is zes tot zeven weken na de VL laesie) scoorde het dier VL1 met de aangedane hand 32 van 36 testen correct en met de intacte hand 33 van de 36 correct; het dier VL2 twee tot drie weken na de commissurotomie (dat is tien tot elf weken na de VL laesie) met de aangedane hand 31 van de 36 en met de intacte hand 32 van de 36 testen correct (zie figuur 25).

Het derde dier (VL3) bij wie de laesie tot diep in de capsula interna doorgedrongen was, bleek de aangedane arm en hand onafhankelijk slechts langzaam, trillend en onhandig bewogen te kunnen worden. Bij het oppakken van voedselbrokjes bleek deze hand wel in staat totale grijpbewegingen, maar niet individuele onafhankelijke bewegingen van de verschillende vingers uit te voeren. Dit motorische defect bij dit dier VL3 kon goed worden waargenomen op het Klüver bord, en ook op de visuele testschijf. Hierop gedroeg de aangedane hand van dit dier zich ongeveer zoals de hand contralateraal aan de ablatie van het precentrale handgebied in het dier M. Deze motorische stoornis in arm- en handbewegingen bij het dier VL3 bleef aanwezig gedurende de gehele observatieperiode van meer dan zes maanden.

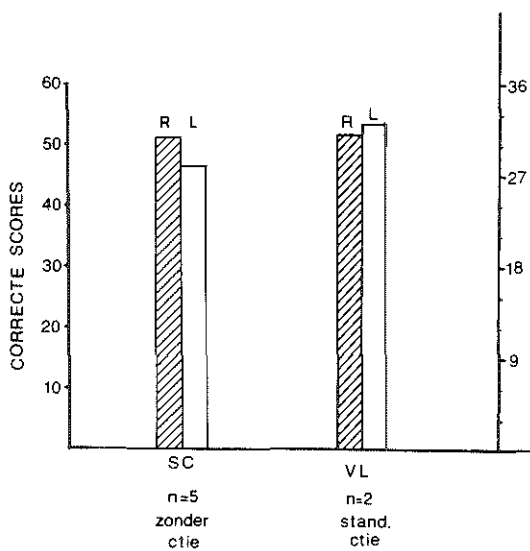
De dieren met de eenzijdige VL laesies (VL1, 2 en 3), werden ook op de perspex testen onderzocht. Noch in de testsituatie met de doorzichtige bodemplaat, noch in die met het kleine transparante perspex plaatje kon een verschil in handgedrag worden aangetoond. Indien getest in twee zittingen, met tien proefnemingen per hand per zitting, reikten de dieren met beide armen en handen in tenminste acht en vaak in negen van de tien uitgevoerde proefnemingen, ook met de aangedane arm en hand, direct door het zwart omliggende gat naar de appel, en dit op beide perspex testen.

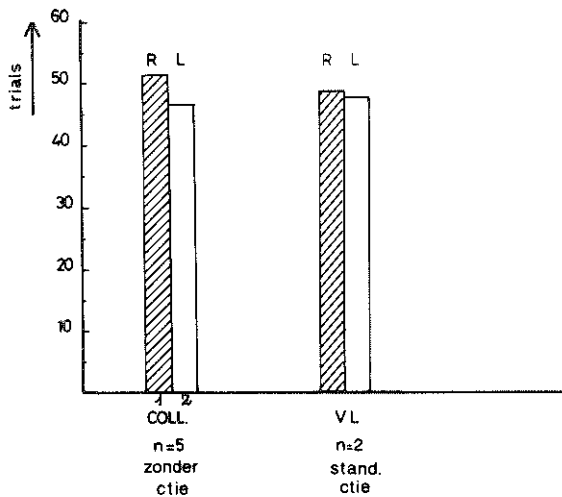
Samenvattend waren er dus twee dieren (VL1 en VL2) waarbij het grootste deel van het VL arm-handgebied uitgeschakeld was en waarbij de capsula interna gespaard was. In deze twee dieren kon na de eerste twee dagen na het aanbrengen van de laesie, geen defect in de uitvoering van visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen contralateraal worden aangetoond, noch vóór noch na een "standaard" commissurotomie, noch op de visuele testschijf noch op de perspex testen.

In het ene dier (VL3) waarin de aangedane hand wel een defect vertoonde, doch zowel op het Klüver bord als op de visuele testschijf, bleek ook de capsula interna in de laesie betrokken te zijn.

ERRATUM:

Figuur 25 op pagina 97 dient vervangen te worden door onderstaande figuur.





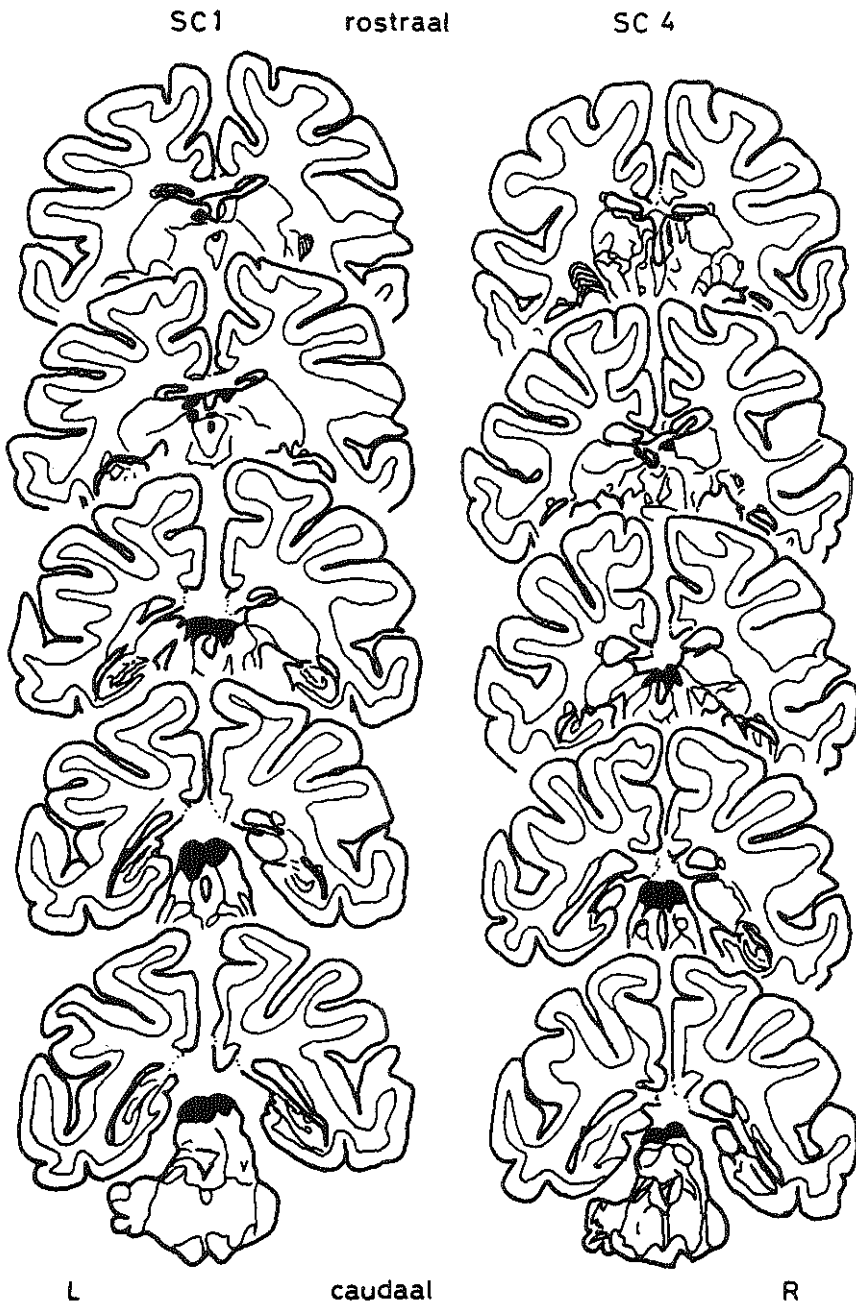
Figuur 25. Scores op de visuele testschijf bij de dieren (VL) met een éézijdige laesie van het VL arm-handgebied en bij de dieren (SC) met een dubbelzijdige ablatie van de colliculus superior.

Resultaten van de bilaterale colliculus superior laesies

De colliculus superior ontvangt vezels zowel van de retina als van de visuele cortex, en deze structuur heeft dan ook o.a. een visuele functie en speelt een rol in visueel gestuurd gedrag (voor referenties zie hoofdstuk V). In het kader van ons onderzoek naar structuren eventueel van belang bij visueel gestuurde onderling onafhankelijke hand- en vingerbewegingen paste daarom ook een onderzoek naar de rol van de colliculus superior in deze.

Bovendien zou, zoals in de inleiding werd besproken, het defect in de visuele sturing van de contralaterale hand- en vingerbewegingen na de eenzijdige occipitale lobectomie, zoals beschreven door Haaxma en Kuypers (1975), het gevolg kunnen zijn van een veranderde neuronale activiteit van de colliculus superior, gespeend van invloed van de visuele cortex.

Er werden vijf dieren (SC1, 2, 3, 4 en 5) getest, bij welke dieren tevoren door anderen (zie hoofdstuk VI) een bilaterale ablatie van de colliculus superior was uitgevoerd. De visuele sturing van de onafhankelijke hand- en vingerbewegingen werd getest op dezelfde manier als bij de andere dieren in deze studie, d.w.z. dat in de situatie waarin de visuele testschijf werd gepresenteerd, ook de bewegingen van hoofd, hals en schouders zoveel



Figuur 26. Semidiagrammatische tekening van de colliculus superior laesies bij de dieren SC1 en SC4.

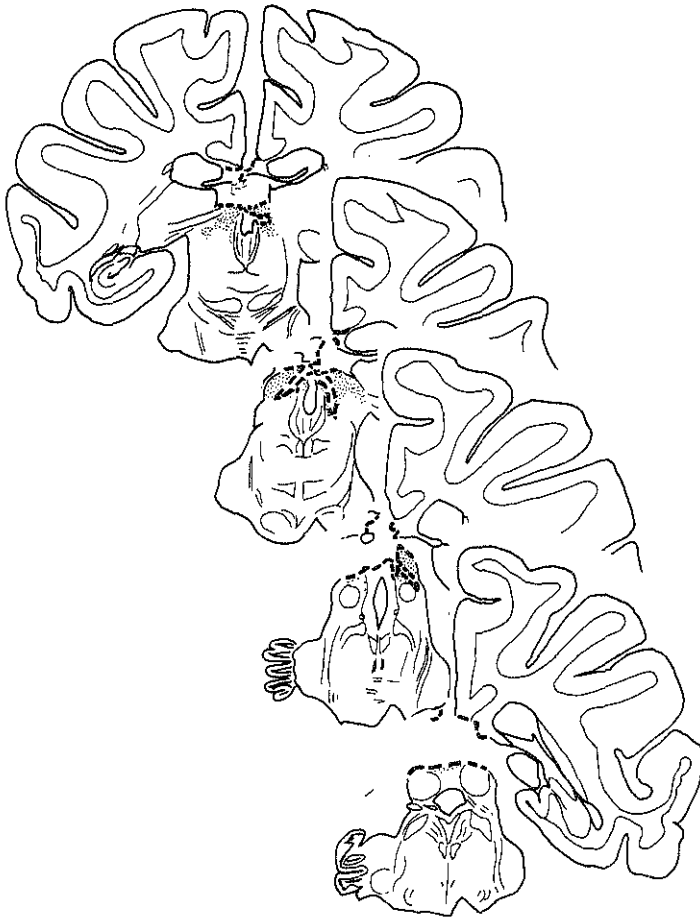
mogelijk beperkt werden. De dieren werden uitsluitend aan de test met het visuele rozet onderworpen, zij werden niet getest op de somatosensibele test, noch op de perspex testen.

Het was opvallend dat deze dieren met bilaterale laesies van de colliculus superior wat onverschillig reageerden op, en minder afgeleid leken te worden door, nieuwe prikkels uit de omgeving, zoals bijvoorbeeld mijn aanwezigheid, voor hen toch een nieuwe situatie. De dieren werden om de dag getest op de visuele testschijf tot een totaal van 60 testen, waarbij elke hand per dag tenminste vier, doch niet meer dan twaalf keer getest werd (d.w.z. per hand één tot drie keer elk van de vier standaardposities van de testschijf per dag). Op het visuele rozet scoorden deze vijf dieren een gemiddelde voor beide handen van 52 van de 60 testen correct (zie figuur 25). In vier dieren varieerden de scores tussen de 49 en de 58 van de 60 correct, in één dier (SC3) echter scoorde de linker hand slechts 39 goed van de 60, de rechter 51 goed van de 60. De colliculaire laesie in dit dier vertoonde echter geen duidelijke verschillen met die van de andere dieren (vide infra).

Voor de zekerheid werden ter vergelijking nog vijf naïeve niet geopereerde rhesus apen in hetzelfde laboratorium te Oxford aan dezelfde test op dezelfde wijze onderworpen en deze intacte dieren scoorden een gemiddelde van beide handen op de visuele test van 51 van de 60 proefnemingen correct, met individuele grenzen tussen de 49 en 57 van de 60 testen correct per hand.

Histologie van de colliculaire laesies

De feitelijke ablaties van de colliculus superior bleken in geen der dieren compleet te zijn. Rondom de ablaties echter bestond een vrij uitgebreid gebied met neuronaal celverval en gliose, hetgeen in de dieren SC1 en SC4 alle lagen van de colliculus superior beiderzijds omvatte, zodat in deze dieren zeer waarschijnlijk van complete laesies gesproken mag worden (zie figuur 26). In het dier SC4 bijvoorbeeld (zie figuur 27) bleek de ablatie rostraal weliswaar wat te mediaal te zijn uitgevoerd, waardoor er aan de voorkant van de superior colliculus ver lateraal nog een deel gespaard bleek, bij microscopie echter bleek in dit laterale deel geen enkel neuron meer gevonden te kunnen worden. Het achterste deel van de colliculus superior was in dit dier wel beiderzijds compleet verwijderd. In het dier SC1 bleek de ablatie aan de achterkant van de colliculus superior groter aan de rechter zijde, terwijl meer naar voren de laesie groter was aan de linker zijde en zich links enigszins uitstrekte in het prepectum. Ook in dit dier bleek het gebied



Figuur 27. Detailtekening van de laesies bij het dier SC1, waarbij ook het gebied met celverval en gliose is aangegeven.

van neuronaal celverval en gliose beiderzijds vrijwel alle lagen van de colliculus superior te omvatten. De laesie in het dier SC3 was vrij oppervlakkig en breidde zich niet buiten het tectum uit.

Samenvattend kon bij geen van de vijf dieren met bilaterale laesies van de colliculus superior een duidelijk visuomotorisch defect van de onafhankelijke hand-en vingerbewegingen op de visuele testschijf aangetoond worden, terwijl in tenminste twee dieren (SC1 en SC4) de laesie alle lagen van de colliculus superior beiderzijds omvatte.

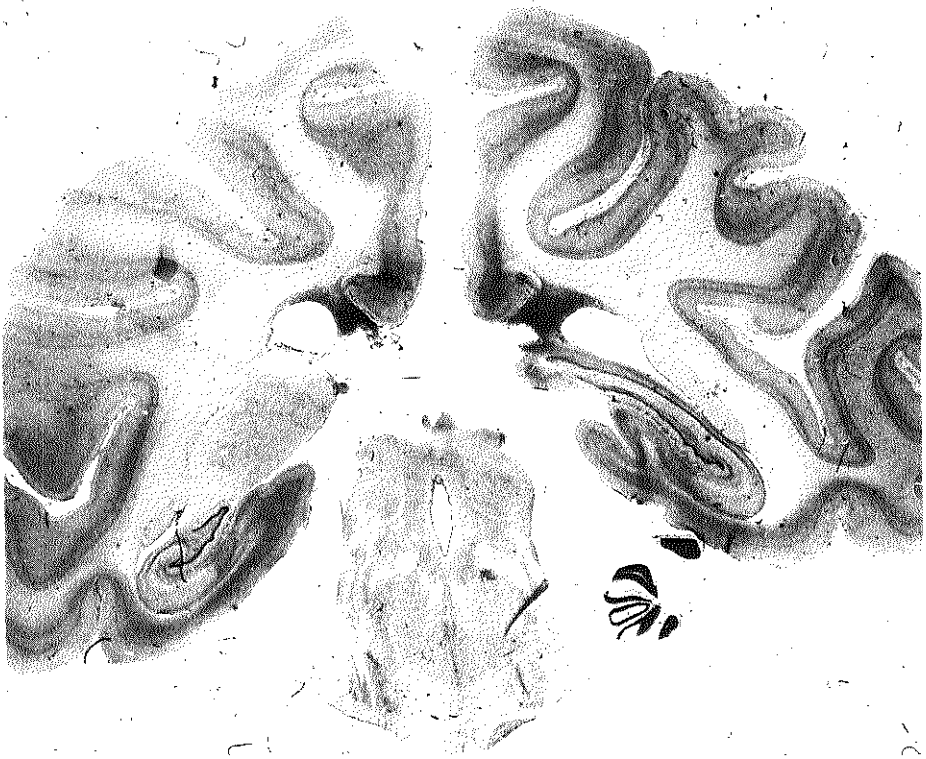


Foto van de laesie in dier SC2.

Hoofdstuk VIII

DISCUSSIE

Het vermogen om de hand en de vingers precies en onderling onafhankelijk te kunnen bewegen, is bij de aap en bij de mens zeer waarschijnlijk afhankelijk van de directe cortico-motorneuronale verbindingen in de pyramidebaan (zie o.a. Muir en Lemon 1983). Deze verbindingen ontspringen in de motorische cortex in de precentrale gyrus van de frontale kwab (zie o.a. Kuypers en Brinkman 1970, area 4 van Brodmann) en gebleken is dat dit oorsprongsgebied onontbeerlijk is voor het maken van dergelijke fijne distale bewegingen (Horsley 1909, Foerster 1936a, b, Denny Brown en Botterell 1948, Penfield 1954, Passingham e.a. 1978). Uit het gedrag van de hand en vingers van ons dier M met een éénzijdige laesie van het precentrale handgebied* blijkt duidelijk dat speciaal het zogenaamde handgebied van de primair motorische schors, bij de aap althans, onmisbaar is voor de uitvoering van de onafhankelijke hand- en vingerbewegingen, zoals vereist om het voedselbrokje te kunnen verwijderen uit de holte van de testschijf die gebruikt werd in ons onderzoek.

Het is dan ook logisch te veronderstellen dat sturing van fijne hand- en vingerbewegingen, zij het op geleide van visuele of van somatosensibele informatie, tot stand komt via vezelverbindingen naar dit precentrale handgebied van de motorische schors. Dergelijke verbindingen naar de motorische cortex in de frontale kwab zijn afkomstig van subcorticale structuren waarvan de belangrijkste is de VL kern van de thalamus (Strick 1976a, Kieviet en Kuypers 1977), en van andere corticale gebieden.

De corticale vezels naar de frontale kwab afkomstig van occipitale en achterste parietale schorsgebieden (Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Chavis en Pandya 1976) zouden mogelijk een rol kunnen spelen bij de *visuele* sturing van dergelijke bewegingen. Een doorsnijding van de witte stof ter hoogte van de pariëto-occipitale overgang bleek vervolgens te resulteren in een visuomotorische stoornis van de contralaterale hand- en vingerbewegingen (Haaxma en Kuypers 1975).

Derhalve leken de intrahemisferische corticocorticale verbindingen naar de frontale kwab van groot belang voor de visuele sturing van onderling

*Het zogenaamde *handgebied* van de motorische cortex ontleent zijn begrenzing en naam aan de effecten van corticale stimulatie.

onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Echter bij deze doorsnijding bleken niet alleen corticocorticale verbindingen, doch ook enige verbindingen met subcorticale structuren doorsneden te zijn. Het waargenomen visuomotorische defect zou dus op z'n minst gedeeltelijk ook toegeschreven kunnen worden aan een laesie van subcorticale vezelverbindingen.

Als de visuele sturing van distale onafhankelijke bewegingen afhankelijk is van het genoemde corticocorticale traject naar de frontale kwab dan zou eenzelfde visuomotorisch defect als na de parieto-occipitale vezeldoor-snijding ook gevonden moeten worden bij een onderbreking ter hoogte van de eindigingsgebieden van dit traject in de frontale kwab.

Het merendeel nu van de corticale verbindingen naar de frontale kwab, onderbroken door de genoemde doorsnijding, eindigt bij de aap in de premotorische corticale gebieden, in het bijzonder in de cortex van de achterkant van de sulcus arcuatus (in het rostrale deel van de precentrale gyrus), de gebieden boven en onder deze sulcus, de supplementaire motorische cortex en het gebied binnen de sulcus arcuatus (Kuypers e.a. 1965, Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Chavis en Pandya 1976). En deze premotorische gebieden projecteren op hun beurt "terug" naar de primair motorische cortex in het achterste deel van de precentrale gyrus (Pandya en Kuypers 1969, Jones en Powell 1970, Pandya en Vignolo 1971, Matsumura en Kubota 1979, Muakkassa en Strick 1979). Deze anatomische "omweg" van corticale verbindingen van achterste corticale gebieden via de premotorische en de supplementair motorische cortex naar de motorische cortex, suggereert dat de visuele beïnvloeding van de corticale neuronen in het precentrale handgebied voor een belangrijk deel tot stand komt via deze premotorische gebieden.

Het was de voornaamste doelstelling van het huidige onderzoek deze hypothese te testen. Daarom werden in een aantal dieren de bovengenoemde premotorische gebieden gelaedeerd, of via een leucotomie losgekoppeld van het precentrale handgebied. Het effect hiervan op de visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen werd onderzocht met behulp van de al eerder ontwikkelde testschijf (visuele testschijf, zie hoofdstuk VI).

Naast de activiteit van corticocorticale verbindingen zou ook de activiteit van subcorticale structuren de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen kunnen beïnvloeden. Daarom werden ter vergelijking dezelfde testen uitgevoerd bij een aantal andere dieren waarbij laesies waren aangebracht in de VL kern van de thalamus, die de belangrijkste bron is van subcorticale afferenten naar de motorische cortex en bij dieren waarbij ablaties waren verricht van de colliculus superior, die

vezels krijgt zowel van de retina als van de visuele cortex (voor referenties zie hoofdstuk V).

In alle dieren werd een commissurotomie verricht om een eventuele invloed vanuit de intacte hemisfeer op de activiteit van het precentrale handgebied in de gelaedeerde hemisfeer uit te schakelen.

Al gauw bleken er een aantal problemen. Ten eerste kon bij het aanbrengen van een premotorische laesie, gemakkelijk schade toegebracht worden aan de aangrenzende primaire motorische schors. Hierdoor zou een eventueel defect op de visuele testschijf het gevolg kunnen zijn van een meer motorische in plaats van een visuomotorische stoornis. Een dergelijk motorisch defect zou uiteraard ook tot uiting moeten komen bij bewegingen gestuurd op geleide van een andere sensorische modaliteit zoals tast. Derhalve werd de zogenaamde somatosensibele test ontworpen. Hierop moesten de dieren dezelfde bewegingen uitvoeren als op de visuele testschijf, doch nu niet op basis van visuele, maar op basis van somatosensibele informatie. Een correcte uitvoering van de somatosensibele test betekent dat de dieren wel in staat zijn de onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren die vereist zijn voor een correcte uitvoering van de test met de visuele testschijf. Uiteraard zijn de gegevens verkregen met de visuele testschijf slechts bij die dieren van belang, die in staat waren de vereiste bewegingen op deze somatosensibele test zonder mankeren uit te voeren.

Er was nog een ander probleem. Eerder was namelijk gebleken dat na een onderbreking van de corticospinale banen (waaronder de directe corticomotorneuronale verbindingen) na enige tijd weer onafhankelijke bewegingen van de *hand* – niet van de *vingers* – uitgevoerd kunnen worden. Gesuggereerd is dat deze handbewegingen tot stand komen via de nog intacte rubrospinale banen (Lawrence en Kuypers 1968b, Kohlerman e.a. 1982). Onafhankelijke *hand*bewegingen blijken dus mogelijk gestuurd te worden via twee parallelle banen, namelijk via de corticospinale, en ook via de rubrospinale baan. Mogelijke defecten in de visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen door de corticale laesies uit ons onderzoek zouden daarom gedeeltelijk gemaskeerd kunnen worden door een nog bestaande activiteit van de rubrospinale baan. Om dit te voorkomen werden in een aantal dieren de frontale laesies gecombineerd met een doorsnijding van de mesencephale tegmentale kruisingen waaronder die van de rubrospinale banen, d.m.v. een zogenaamde “verlengde” commissurotomie. Van belang is dat een dergelijke “verlengde” commissurotomie op zichzelf het handgedrag van onze dieren op de visuele en ook op de somatosensibele test onverlet liet (zie ook Voneida 1970).

Corticale ablaties en frontale leucotomieën

Uit ons onderzoek blijkt dat zowel een eenzijdige ablatie van premotorische corticale gebieden inclusief de supplemeantair motorische cortex, als ook een doorsnijding van de verbindingen tussen de premotorische en motorische schors een stoornis in visueel gestuurde bewegingen van de contralaterale hand en vingers tot gevolg heeft. Dit gedrag van de aangedane hand en vingers leek sterk op dat van de ipsilaterale oog-hand combinatie (d.w.z. het handgedrag gestuurd door de "blinde" hemisfeer) uit de experimenten van Brinkman en Kuypers (1973) en op dat van de contralaterale hand en vingers uit de proeven van Haaxma en Kuypers (1975). De visuomotorische stoornis na de corticale laesies uit ons onderzoek bleek pas dan permanent als de laesies gecombineerd werden met een doorsnijding van het ventrale mesencephale tegmentum, waarin o.a. de kruising van de rubrospinale banen.

Uit de testen bleek eveneens dat de premotorische laesies weliswaar de visuele sturing van de contralaterale hand en vingers nadelig beïnvloedden, maar dat de uitvoering van dergelijke bewegingen op zichzelf, bijvoorbeeld op geleide van tast nog onveranderd mogelijk was. Bij het ene dier (PM4) met een premotorische ablatie in de ene en een postcentrale gyrus laesie in de andere hemisfeer, bleek voor wat betreft de hand contralateraal aan de postcentrale gyruslaesie het omgekeerde het geval. Aan deze hand trad een stoornis op in de somatosensibel gestuurde fijne hand- en vingerbewegingen, terwijl de visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen onaangetaast waren. De postcentrale afferenten naar de motorische cortex lijken dan ook niet zo zeer van belang voor de visuele sturing (wel echter voor de somatosensibele sturing) van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

De visuomotorische stoornis bij onze dieren met premotorische laesies was, uitgedrukt in de scores op de visuele testschijf, weliswaar duidelijk maar toch niet zo uitgesproken als in de dieren met een pariëto-occipitale leucotomie, waarbij de corticocorticale verbindingen naar de frontale kwab doorsneden waren (Haaxma en Kuypers 1975). Voor dit verschil zijn een aantal verklaringen mogelijk.

Ten eerste is onlangs zowel uit anatomisch als ook uit fysiologisch onderzoek gebleken dat er neuronen zijn in het caudale pariëtale corticale gebied, area 5 van Brodmann, die direct vezels sturen naar het armgebied van de motorische cortex. Deze vezels maken dus niet eerst de "omweg" via de premotorische schors (Strick en Kim 1978, Zarzecki e.a. 1978). Deze directe verbindingen van area 5 naar de motorische schors zijn in onze dieren intact gebleven. Dit is mogelijk nog van bijzonder belang aangezien juist aan

dit gedeelte van de pariëtale schors sommige onderzoekers een complexe functie toeschrijven bij reikbewegingen van arm en hand naar een zichtbaar object op korte afstand van het dier. Zo wordt er gesuggereerd dat area 5 (samen met area 7) het individu als het ware zou "commanderen" hoe, in het bijzonder met de handen, de omgevende ruimte te exploreren (Mountcastle 1975, Mountcastle e.a. 1975, Hyvärinen (1982). Aan de andere kant heeft area 5 veel verbindingen met schorsdelen met een voornamelijk somatosensibele functie en area 5 zou daarom heel wel meer een onderdeel van een somatosensibel "feedback" systeem naar de motorische cortex kunnen zijn dan dat het een directe rol speelt bij visueel geleide bewegingen (Sakata e.a. 1973). In dit verband is nog van belang dat wij bij een (hier niet beschreven) dier met een bilaterale ablatie van area 5, weliswaar zonder dit dier formeel getest te hebben, geen duidelijke defecten in de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen konden waarnemen.

Ten tweede is gebleken dat er drie premotorische corticale gebieden zijn wiens neuronen in het bijzonder naar het precentrale handgebied projecteren. Dit betreft neuronen direct caudaal van de sulcus arcuatus, als ook neuronen in het gebied rond de sulcus precentralis superior en in de supplementair motorische cortex (Matsamura en Kubota 1979, Muakkassa en Strick 1979). In sommige van onze dieren bleken delen van deze gebieden gespaard. In één dier (PM3) bleek de cortex rond de sulcus precentralis superior niet geheel verwijderd, terwijl in twee andere dieren (PM1 en PM2) nog resten corticaal weefsel aan de achterkant van de sulcus arcuatus in de diepte aangetroffen werden.

Ten derde zijn we uit angst de primair motorische cortex te beschadigen in sommige dieren waarschijnlijk te voorzichtig geweest, waardoor mogelijk in enkele dieren het rostrale deel van de precentrale gyrus gespaard is gebleven. Speciaal in de dieren PM3, PM6 en PM7 is dit waarschijnlijk het geval geweest. Het gaat hier om het gebied direct achter de sulcus arcuatus (de zogenaamde "post-arcuate area"), waarin ook corticale vezels van achterste pariëtale gebieden eindigen. Juist in dit gebied aan de achterkant van de sulcus arcuatus, blijken veel neuronen hun activiteit te veranderen als het dier voedsel ziet waarnaar het vervolgens gaat reiken, nog voor er sprake is van enige spieractiviteit (zie o.a. Godschalk e.a. 1981, vide infra).

Mogelijk is de premotorische ablatie in ons onderzoek dus niet geheel compleet geweest, d.w.z. dat niet alle eindigingsgebieden van het occipito-frontale corticocorticale traject gelaedeerd waren. Maar de al eerder genoemde mogelijkheid moet ook niet uitgesloten worden, namelijk dat het defect in de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen naar subcorticale centra doorsneden waren, welke laatste laesies mogelijk ook bijgedragen hebben aan de waargenomen stoornis in het handgedrag.

Het is nu de vraag welke van de gelaedeerde corticale gebieden van wezenlijk belang zijn voor de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen: de corticale gebieden aan de laterale oppervlakte van de hemisfeer, de supplementair motorische cortex aan de mediale zijde van de hemisfeer, of misschien beiden.

Het normale handgedrag op de visuele testschijf van het dier met een eenzijdige ablatie van de gyrus arcuatus (dier FEF), maakt het onwaarschijnlijk dat dit schorsdeel hierbij een directe rol speelt. Bovendien was er geen verschil in de scores op de visuele testschijf tussen de dieren waarin de premotorische ablatie wél en waarin deze niet gecombineerd was met een ablatie van de gyrus arcuatus. De mogelijkheid dat vooral het frontale oogveld in het achterste deel van de gyrus arcuatus hierbij toch een indirecte rol speelt blijft open, in die zin dat het frontale oogveld mogelijk een bijdrage levert om willekeurig een visuele prikkel centraal in het gezichtsveld te brengen of te houden en zo als het ware het zien "scherp" maakt voor visueel gestuurde snelle nauwkeurige bewegingen.

Voor wat betreft de rol van de neuronen in de rest van de premotorische corticale gebieden aan de laterale oppervlakte van de hemisfeer, zijn recente electrofysiologische gegevens, waarbij de activiteit van neuronen bij het uitvoeren van bewegingen geregistreerd wordt, interessant. Gebleken is namelijk dat neuronen in het gebied direct caudaal van de sulcus arcuatus (de zogenaamde "postarcuate area"), en neuronen in het gebied boven en onder de sulcus arcuatus, hun activiteit veranderen of geactiveerd worden bij het aanflitsen van een lamp die gebruikt wordt als voorwaardelijke prikkel voor een daaropvolgende beweging van de hand (Kubota en Hamada 1978). Ook veranderen veel neuronen in dit gebied hun activiteit bij het zien van voedsel waarnaar vervolgens gereikt wordt (Godschalk e.a. 1981, Godschalk en Lemon 1983), terwijl veel neuronen alleen blijken te reageren op visuele prikkels als deze zich binnen reikafstand bevinden (Rizolatti e.a. 1981). Deze electrofysiologische gegevens suggereren in ieder geval een belangrijke rol van het corticale gebied achter, boven en onder de sulcus arcuatus bij de visuele sturing van dergelijke bewegingen.

In de supplementair motorische cortex daarentegen wordt slechts een klein percentage zenuwcellen, kleiner dan in de premotorische gebieden aan de laterale zijde van de hemisfeer, geactiveerd door visuele prikkels (Brinkman en Porter 1979, Tanji en Kurata 1982). Dit suggereert dat de supplementair motorische cortex in deze waarschijnlijk van minder groot belang is. Naast een mogelijke invloed op de houdingscontrole (Travis 1955b, Wiesendanger 1973) speelt de supplementair motorische cortex waarschijnlijk ook een rol bij meer distale bewegingen, maar mogelijk bilateraal (Brinkman en Porter 1979), en onlangs is aangetoond dat na een eenzijdige

laesie van de supplementair motorische schors een taak waarbij een fijn samenspel van de vingers van beide handen vereist is niet goed meer kan worden uitgevoerd (Brinkman 1981). Een visuomotorisch defect op basis van een laesie van de premotorische cortex aan de laterale zijde van de hemisfeer in ons onderzoek zou daarom mogelijk versterkt kunnen zijn door de ablatie van de supplementair motorische cortex.

In sommige van de dieren met een eenzijdige premotorische ablatie, waarin steeds ook de supplementair motorische cortex betrokken was, werd contralateraal een grijpreflex ("forced grasping") waargenomen. Dit uitsluitend in die dieren waarbij de commissurotomie de rubrospinale banen intact had gelaten. Dit suggereert dat het fenomeen "forced grasping" zijn uitdrukking vindt via de rubrospinale baan, die dan eventueel ontremd zou zijn. In dit verband is het interessant dat voor het optreden van "forced grasping" waarschijnlijk een laesie van de supplementair motorische cortex vereist is (Penfield en Welch 1951, Travis 1955b) en dat de supplementair motorische cortex duidelijke verbindingen heeft met de rode kern (Kuypers en Lawrence 1967, Künzle 1978). Bovendien beschouwen sommige onderzoekers de grijpreflex als een component van de zogenaamde oprichtreflexen. In apen blijkt namelijk het optreden van een grijpreflex afhankelijk van de positie van het dier in de ruimte: als het dier op de zij ligt, is de grijpreflex het gemakkelijkst op te wekken in de bovenliggende extremititeit, terwijl bij de zogenaamde asymmetrische tonische nekreflex "forced grasping" gemakkelijker is op te wekken in de gebogen dan in de gestrekte arm (Bieber en Fulton 1938, Fulton en Dow 1938). De conclusie van onze landgenoot Rademaker, in een magistraal proefschrift beschreven, "dat de roode kernen van kat en konijn de centra zijn der lichaamsoprichtreflexen" (Rademaker 1924), heeft in dit verband mogelijk ook betekenis. Op grond van recenter onderzoek echter zijn er aanwijzingen dat de rode kern een rol speelt bij willekeurige onafhankelijke handbewegingen (Lawrence en Kuypers 1968b, Kohlerman e.a. 1982). Mogelijk is de rode kern bij de aap van belang niet alleen bij willekeurige maar ook bij meer onwillekeurige, "automatische" handbewegingen, waarbij dit laatste vooral blijkt als de corticale invloed weggevallen is (zie ook Humphrey en Rietz 1976).

De testresultaten verkregen met de visuele testschijf bij de dieren met de frontale leucotomieën, ondersteunen grotendeels die bij de dieren met de premotorische ablaties. Bij deze dieren werd het occipitofrontale cortico-corticale traject onderbroken ter hoogte van de premotorische-motorische overgang. Ook deze laesie bleek te resulteren in een duidelijke visuomoto-

rische stoornis van de contralaterale hand en vingers zoals getest op de visuele testschijf, en ook hier bleek de stoornis slechts bij dié dieren permanent, bij wie ook de kruising van de rubrospinale banen in het mesencephale tegmentum d.m.v. een "verlengde" commissurotomie doorsneden was. De stoornis was vergelijkbaar met die na de premotorische ablaties. Dit wijst erop dat het gestoorde gedrag van de contralaterale hand en vingers op de visuele testschijf na de premotorische ablaties zeer waarschijnlijk het gevolg is van een onderbreking van de premotorische afferenten naar de motorische schors en niet van een laesie van de hier ontspringende directe descenderende vezels.

Reiken om een transparante plaat (de "perspextesten")

Sommige van de dieren met een premotorische ablatie en die met een frontale leucotomie werden ook getest op hun vermogen te reiken naar voedsel om een transparante perspexplaat heen, een testsituatie die een ingewikkelder strategie vereist. Hierbij bleek dat de dieren na een eenzijdige premotorische ablatie met de intacte arm vlot om een transparante plaat heen naar voedsel reikten, maar de arm en hand contralateraal aan de premotorische ablatie steeds rechtstreeks stuurden naar de plaats waar het voedsel achter het transparante perspex zichtbaar was, waardoor deze hand tegen het perspex stootte. Deze stoornis leek van een andere orde dan de stoornis op de visuele testschijf. Na de premotorische laesie leken de dieren de contralaterale arm er als het ware niet van te kunnen weerhouden direct naar een relevante prikkel, in dit geval voedsel, te reiken, ook niet als al onomstotelijk gebleken was dat het voedsel zo niet bereikt kon worden. Ook de persevererende bewegingen van de aangedane arm en hand na de premotorische ablaties, waargenomen bij het reiken naar de visuele testschijf, moeten waarschijnlijk in dit kader gezien worden.

Dit gedrag is mogelijk het equivalent van "forced grasping" op somatosensibele prikkels of van "forced groping" op visuele en somatosensibele prikkels. Beide fenomenen zijn beschreven zowel bij de aap als bij de mens na contralaterale premotorische laesies, en in het bijzonder na laesies van de supplementair motorische cortex (Adie en Critchley 1927, Fulton 1934, Kennard en Viets en Fulton 1934).

In sommige opzichten leek het gedrag op het doorzichtige perspex ook op een stoornis in zogenaamde "delayed alternation" waarbij de dieren dan steeds de neiging hebben te reiken naar de plek waar het voedsel tevoren opgepakt werd (Mishkin 1957, Meyer e.a. 1976). Ook de zogenaamde magneetreactie na frontale ablaties lijkt hierop (Stepien 1974). Hierbij werd

de voorwaardelijke prikkel op één plek gepresenteerd en de beloning op een andere. Na frontale ablaties werden de dieren als ware het door een magneet steeds naar de plaats "getrokken" waar de prikkel gegeven werd. Deze laatste twee stoornissen (de stoornis in delayed alternation en de zogenaamde magneetreactie) zijn echter beschreven na *bilaterale* laesies, die bovendien meer in de frontale granulaire cortex gelegen waren, d.w.z. meer rostraal dan de premotorische laesies uit ons onderzoek (Butters en Pandya 1969, Meyer e.a. 1976).

Na een eenzijdige frontale leucotomie leek de "aangedane" arm niet onweerstaanbaar naar het voedsel achter het doorzichtige perspex "getrokken" te worden zoals na een premotorische ablatie. Wel was er ook bij deze dieren een stoornis, maar deze was toch van een andere aard: de "aangedane" hand leek de prikkels, respectievelijk het zwart omlijnde gat en de appel, moeilijk uit elkaar te kunnen houden, waarbij de aangedane hand als het ware de relevantie van de visuele prikkels - de appel en het gat - niet van elkaar kon onderscheiden en daardoor niet goed wist te kiezen.

Deze stoornis van de contralaterale arm en hand op het transparante perspex was dus alleen duidelijk waar te nemen bij de dieren met een premotorische ablatie, en deze stoornis leek zoals gezegd van een andere orde dan die op de visuele testschijf en berust waarschijnlijk ook op een ander mechanisme. Berust het defect op de visuele testschijf na premotorische laesies waarschijnlijk op een onderbreking van de corticocorticale verbindingen naar de motorische schors, het defect op het perspex berust waarschijnlijk op een laesie van het oorsprongsgebied van de hier ontspringende direct afdalende banen. Hier en in het bijzonder in het caudale deel van de premotorische schors, zijn de axiale en proximale extremitetsbewegingen gerepresenteerd (Woolsey e.a. 1952, Woolsey 1958) en dergelijke bewegingen kunnen nog opgewekt worden na een ablatie van de primair motorische schors, na een doorsnijding van de corticale verbindingen naar deze primair motorische schors (Foerster 1936a, Bucy 1933) of na een doorsnijding van de pyramidebaan (Woolsey 1975). Anderzijds veroorzaakt een laesie van de premotorische schors mogelijk ook een ontremming van een subcorticaal gebied dat de neiging heeft de contralaterale arm rechtstreeks naar een "visueel" doel te sturen, op dezelfde manier zoals bijvoorbeeld de colliculus superior "de blik richt" op een relevante visuele prikkel (Schiller en Stryker 1972). Dit veronderstelde subcorticaal gebied heeft waarschijnlijk invloed op de ventromediale groep van afdalende hersenstambanen, gezien het feit dat de cellen van oorsprong van deze ventromediale hersenstambanen veel corticale verbindingen ontvangen van de, in ons onderzoek gelaedeerde, premotorische gebieden (Kuypers en Lawrence 1967, Casman-

Berrevoets en Kuypers 1976). Bovendien is gebleken dat accurate visueel gestuurde reikbewegingen van de arm, die nog uitgevoerd kunnen worden na een dubbelzijdige doorsnijding van de pyramidebaan, na een additionele laesie van de ventromediale hersenstambanen, niet meer mogelijk zijn (Lawrence en Kuypers 1968b). Het uitschakelen van deze verbindingen zou daarom verantwoordelijk kunnen zijn voor de ontremming van het veronderstelde subcorticale gebied, waardoor de arm niet meer nauwkeurig visueel gestuurd kan worden, maar zich als het ware laat "trekken" naar een visuele prikkel.

De subcorticale laesies

Was er na de frontale corticale laesies in ons onderzoek een duidelijk visuomotorisch defect van de contralaterale hand- en vingerbewegingen, zoals aangetoond werd met het visuele rozet, het visueel gestuurde gedrag van de contralaterale arm en hand in de dieren met de subcorticale laesies stond hiermee in scherp contrast.

De twee dieren met een eenzijdige laesie van het VL arm-handgebied waarbij de capsula interna gespaard was, vertoonden met de contralaterale arm en hand na een postoperatieve herstelperiode van twee dagen, geen defect op de visuele testschijf en evenmin op de perspex testen. Wel leek er bij nauwkeurige bestudering van de films, mogelijk enige vermindering van individuele vingerbewegingen te bestaan, zoals ook gezien wordt na een partiële pyramidebaanlaesie. De hand werd in rust vaak zó gehouden dat de metacarpophalangiale gewrichten in lichte flexie stonden, en de vingers in de interphalangiale gewrichten gestrekt waren, een stand die eerder beschreven is na ventrale thalamische laesies, ook bij de mens (Martin 1969). Of de laesies van het oorsprongsgebied van de thalamische afferenten naar het handgebied van de precentrale motorische cortex in onze dieren compleet waren, is niet geheel zeker. Maar gezien de weefseldestructie en het uitgebreide gebied van neuronaal celverlies en gliose, samen met de krimpings van het ventrolaterale deel van de thalamus aan de gelaedeerde zijde, moet toch wel een zeer belangrijk deel hiervan gedestrueerd zijn geweest.

Hetzelfde ongeveer geldt voor de dieren met de bilaterale laesies van de colliculus superior. Geen van deze dieren toonde een evident defect op de visuele testschijf. De ablaties waren weliswaar in geen der vijf dieren compleet, doch in tenminste twee dieren bleek het gebied waarin de neuronen verloren gegaan waren, alle lagen van de colliculus superior te

omvatten. Bovendien waren in de andere dieren steeds tenminste de oppervlakkige lagen van de colliculus superior gedestruëerd, en juist deze lagen zijn verbonden met zowel de retina als met de visuele cortex en moeten daarom voor ons onderzoek in het bijzonder van belang geacht worden. Op grond van deze gegevens lijkt het dan ook onwaarschijnlijk dat de colliculus superior, althans bij een intacte visuele cortex, een belangrijke rol speelt bij de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. In ieder geval blijkt de colliculus superior in deze zeker niet onmisbaar (zie ook Solomon e.a. 1981). Over de mogelijkheid dat een veranderde activiteit van de colliculus superior na een laesie van de visuele cortex eventueel invloed heeft op de visuele sturing van hand- en vingerbewegingen, laat ons onderzoek geen ondubbelzinnige conclusie toe.

Concluderend lijkt derhalve voor de visuele sturing van bewegingen die door hun fijnheid, precisie of complexiteit, een corticale controle vereisen – zoals bij de uitvoering van de visuele test en de perspex testen – een visuele invloed nodig te zijn met een grote scherpte of resolutie, die waarschijnlijk slechts de visuele cortex, via corticocorticale verbindingen, kan verschaffen. Dit niet alleen bij de aap, want ook bij de mens blijken zowel frontale als ook pariëto-occipitale laesies zonder dat subcorticale structuren in de laesies betrokken zijn, te leiden tot een stoornis in de visuele sturing van arm- en handbewegingen (Boller e.a. 1975, Pillon 1981).

CONCLUSIES

Op grond van de gegevens uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat bij de aap:

1. het handgebied van de primair motorische schors in de precentrale gyrus onontbeerlijk is voor de uitvoering van onafhankelijke bewegingen van de contralaterale hand en vingers.
2. de premotorische corticale afferenten naar de primair motorische schors waarschijnlijk van groot belang zijn bij de visuele sturing van dergelijke onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.
3. de premotorische cortex waarschijnlijk ook van belang is bij visueel geleide complexe motorische strategieën van de arm en hand, en dit onafhankelijk van verbindingen met de primair motorische schors.
4. de thalamische (VL) afferenten naar het precentrale handgebied mogelijk een bijdrage leveren aan de vorming van een ideale stand van de contralaterale hand en vingers om kleine voorwerpen met een grote precisie en snelheid te kunnen pakken (pincetgreep, "precision grip posture", zie Napier 1956).
5. de thalamische afferenten naar het precentrale handgebied zeer waarschijnlijk niet van belang zijn voor de *visuele* sturing van individuele hand- en vingerbewegingen.
6. de colliculus superior bij de visuele sturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen niet onmisbaar is (terwijl de occipitale kwab wel essentieel voor dergelijke visueel gestuurde bewegingen lijkt te zijn (Haaxma en Kuypers 1975)).

Bovenstaande conclusies ondersteunen de stelling dat een phylo- en ontogenetisch laat ontwikkelde functie als de uitvoering van visueel gestuurde onderling onafhankelijke hand- en vingerbewegingen waarschijnlijk tot stand komt via occipitofrontale corticocorticale verbindingen welke voor een belangrijk deel via de premotorische cortex verlopen, en dat de rol van subcorticale structuren in deze een ondergeschikte is.

Hoofdstuk IX

SAMENVATTING

In dit onderzoek wordt getracht de vraag te beantwoorden of bij de aap de visuele sturing van precieze onderling onafhankelijke hand- en vingerbewegingen verloopt via corticale afferenten van de premotorische naar de motorische cortex dan wel via subcorticale structuren, zoals de ventrolaterale (VL) thalamus kern, die de belangrijkste bron is van subcorticale afferenten naar de motorische cortex, of de colliculus superior die vezels krijgt zowel van de retina alsook van de visuele cortex.

De eerste vier hoofdstukken van dit proefschrift beschrijven het voorwerk: Eerdere onderzoeksresultaten waarop het huidige onderzoek gebaseerd is.

Daarna (hoofdstuk V) volgt een kort overzicht van relevante anatomische, fysiologische en gedragsfacetten van de in ons onderzoek gelaedeerde structuren: de motorische, premotorische en supplementair motorische corticale gebieden en twee subcorticale structuren, de VL kern van de thalamus en de colliculus superior.

Vervolgens komt het huidige onderzoek aan bod in de gebruikelijke volgorde.

Bij één dier (M) werd het zogenaamde precentrale handgebied van de motorische cortex verwijderd.

Bij zeven dieren (PM1 tot 7) werd eenzijdig een ablatie verricht van premotorische corticale gebieden en wel van het rostrale deel van de precentrale gyrus, van het gebied boven en onder de sulcus arcuatus, van de supplementair motorische cortex, en in drie dieren (PM5, 6 en 7) ook van de cortex binnen de sulcus arcuatus (ongeveer overeenkomend met het zogenaamde frontale oogveld).

Bij drie dieren (L1, 2 en 3) werden eenzijdige zogenaamde frontale leucotomieën uitgevoerd op de grens van de premotorische en de motorische schors.

Daarnaast werden bij een aantal ander dieren laesies aangebracht in de VL kern van de thalamus. Bij drie dieren (VL1, 2 en 3) bleek het doelgebied

bereikt: dat deel van de VL kern van de thalamus dat afferenten zendt naar het precentrale handgebied.

Bovendien werden ook vijf dieren (SC1 tot 5) met een bilaterale laesie van de colliculus superior getest.

Om een eventuele invloed vanuit de andere hemisfeer te voorkomen werden bij alle dieren commissurotomieën verricht, die tenminste de telencephale en diëncephale commissuren doorsneden.

Aangezien echter de rubrospinale verbindingen mogelijk een bijdrage leveren aan het tot stand komen van onafhankelijke *handbewegingen* en de activiteit van de intacte rubrospinale baan mogelijk het eventuele effect na de premotorische laesies zou kunnen maskeren, werd in een aantal dieren de commissurotomie "verlengd" tot deze ook het ventrale mesencephale tegmentum doorsneed, waarin zich o.a. de kruising van de rubrospinale banen bevindt.

De visueel gestuurde onafhankelijke hand- en vingerbewegingen werden getest d.m.v. een eerder ontworpen visuele testschijf. Hierbij moesten de dieren op visuele informatie hand en vingers oriënteren aan een telkens andere stand van twee wit omliggende groeven waarin tenslotte de duim en wijsvinger met visueel gestuurde onafhankelijke bewegingen direct gestoken moesten worden om een voedselbrokje te kunnen verwijderen (visuele testschijf).

Bij het aanbrengen van de premotorische ablaties en de frontale leucotomieën kon gemakkelijk de motorische cortex beschadigd worden, hetgeen dan zou leiden tot een meer motorisch dan een visuomotorisch defect. Daarom werd ook onderzocht of de dieren in staat waren de onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren op geleide van een andere sensorische modaliteit dan de visuele. Hierom werd een testschijf, gelijkend op de visuele testschijf gebruikt, maar met opstaande randen in plaats van witte lijnen rond de groeven. De apen moesten nu deze schijf, die niet gezien kon worden, met de vingers aftasten om de open groeven die naar het voedselbrokje leidden te kunnen vinden waarvoor fijne onafhankelijke hand- en vingerbewegingen vereist zijn (somatosensibele testschijf).

Enkele dieren werden bovendien getest op hun vermogen om complexe visueel geleide arm- en handbewegingen te maken, in het bijzonder om met de arm en hand om een doorzichtige perspex plaat heen naar voedsel te reiken ("perspextesten").

Het ene dier (M) met een ablatie van het precentrale handgebied was

sinds de ablatie niet meer in staat onafhankelijke hand- en vingerbewegingen contralateraal uit te voeren en dit dier toonde dientengevolge een (motorisch) gestoord gedrag van de contralaterale hand en vingers op zowel de visuele als de somatosensibele testschijf.

De zeven dieren (PM1-7) met een premotorische laesie vertoonden allen met de contralaterale hand en vingers een stoornis op de visuele testschijf. Op één dier na, bij wie een partiële pyramidebaanlaesie bleek te bestaan, waren deze dieren wel in staat de vereiste hand- en vingerbewegingen te maken, zoals aangetoond kon worden met de somatosensibele testschijf.

Ook de drie dieren (L1-3) met een frontale leucotomie hadden met de contralaterale vingers grote moeite de test met de visuele schijf uit te voeren; de somatosensibele test werd moeiteloos uitgevoerd.

Het visuomotorische defect van de contralaterale hand en vingers na de premotorische ablaties en na de frontale leucotomieën persisteerde slechts bij die dieren waarbij d.m.v. een zogenaamde "verlengde" commissurotomie ook de rubrospinale kruising in het ventrale mesencephale tegmentum doorsneden was.

Op de "perspex" testen waren het de dieren met een ablatie van de premotorische corticale gebieden en niet die met een frontale leucotomie die een duidelijk gestoord gedrag van de contralaterale arm en hand vertoonden: met deze hand stootten zij steeds tegen het doorzichtige perspex op de plaats waar het voedsel zichtbaar was, in plaats van om het perspex heen te reiken. Opvallend was dat het dier M met een laesie van het precentrale handgebied weliswaar niet meer in staat was met de contralaterale hand onafhankelijke vingerbewegingen te maken, maar met deze arm en hand op de perspex-testen geen moeilijkheden had.

Bij de dieren met laesies van de VL kern of de colliculus superior kon met de visuele testschijf geen visuomotorische stoornis van hand- en vingerbewegingen worden aangetoond, terwijl de dieren met VL laesies uitstekend in staat waren om de transparante perspexplaat heen naar voedsel te reiken. De dieren met de colliculaire laesies werden niet op de perspextesten onderzocht.

Vervolgens worden de resultaten besproken. Geconcludeerd wordt dat de onderzoeksresultaten de eerder geponeerde stelling ondersteunen, dat voornamelijk corticocorticale intrahemisferische verbindingen en niet verbindingen via subcorticale structuren, zoals bijvoorbeeld de VL kern van de thalamus of de colliculus superior, van grote betekenis zijn bij de visuele besturing van onafhankelijke hand- en vingerbewegingen, en dat het zeer waarschijnlijk is dat deze besturing voor een belangrijk deel via de

premotorische cortex verloopt. Bovendien lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat bij het uitvoeren van visueel geleide complexe arm- en handbewegingen, zoals bij reiken naar voedsel om een doorzichtige perspexplaat heen, de invloed van de premotorische cortex van groot belang is.

Tenslotte volgt een korte beschouwing over de mogelijke betekenis van de premotorische en supplementair motorische cortex bij de sturing van bewegingen bij de mens.

Over de relevantie van de beschreven onderzoeksresultaten voor de mens

Al lang bestaat de notie dat de premotorische corticale gebieden bij de mens waarschijnlijk van belang zijn bij de programmering en het in gang zetten van complexe aangeleerde bewegingen zó dat het bewegingspatroon soepel verloopt, en dit in het bijzonder voor wat betreft de distale bewegingen (zie Luria 1966, 1969). Bovendien is bekend dat bij frontale laesies ter hoogte van de premotorische schors ook bij de mens primitieve bewegingspatronen ontstaan: zoals persevererende bewegingen (zie b.v. Derouesné e.a. 1973); een grijpreflex (voornamelijk bij laesies van de supplementaire motorische cortex, zie ook Penfield en Welch 1951, Shahani e.a. 1970); of een niet te onderdrukken neiging de blik te richten naar prikkels in de periferie van het gezichtsveld, dit laatste bij frontale letsels waarbij waarschijnlijk ook het zogenaamde frontale oogveld betrokken is (zie Luria 1966).

Het lijkt dus dat de premotorische cortex ook bij de mens een functie heeft bij het onderdrukken van verschillende primitieve – reflexmatige – bewegingen, waardoor meer complexe willekeurige bewegingen die een grotere vaardigheid vereisen mogelijk worden (zie ook Bucy 1934). Populair gezegd stelt de premotorische cortex het individu in staat even na te denken – een motorisch “antwoord” op bepaalde informatie uit te stellen – tot de beste mogelijke bewegingsstrategie “geformuleerd” is.

Desondanks hebben wij tot nu toe bij patiënten met een frontale corticale laesie in de buurt van de premotorische schors, niet een stoornis in visueel gestuurde reikbewegingen van de contralaterale arm en hand op de perspex test aan kunnen tonen. Wij hebben hierop een aantal patiënten onderzocht, bij wie middels de CT-scan een frontale corticale laesie was vastgesteld en bij wie aanvankelijk een spastische parese bestond. De test werd pas dan uitgevoerd wanneer de arm weer in staat was reikbewegingen te maken. Nooit werd een onweerstaanbare neiging te reiken naar de plek waar een stukje appel door het transparante perspex heen zichtbaar was waargenomen. De cerebrale organisatie bij de mens is waarschijnlijk zoveel complexer, in ieder geval zó anders, dat de testsituatie met het transparante perspex hier niet “gevoelig” genoeg is.

De premotorische cortex lijkt bij de mens ook betrokken bij het besturen of beïnvloeden van de activiteit van de motorische cortex op basis van sensorische informatie. Dit wordt gesteund door het al sinds het begin van deze eeuw in de klinische neurologie bekende feit dat het op verzoek uitvoeren van distale bewegingen gestoord blijkt te zijn bij een premotorische

laesie in de taaldominante hemisfeer. Dit overigens niet alleen in de contralaterale hand maar ook in de "intacte" hand. Dit wordt verklaard door een onderbreking van de corticale verbindingen van het gebied van Wexler in linker hemisfeer, via de (in zo'n geval gelaedeerde) premotorische naar de motorische cortex ipsilateraal, terwijl ook de verbindingen vanuit de (gelaedeerde) premotorische schors via het corpus callosum naar de andere hemisfeer onderbroken zijn (zie Geschwind 1965, 1975).

Wat de *visuele* sturing van bewegingen betreft, de laatste jaren zijn er, geïnstigeeerd door dierexperimenteel onderzoek, in de literatuur een aantal mededelingen verschenen over patiënten met stoornissen in de uitvoering van visueel gestuurde arm en hand bewegingen (vaak optische of visuomotorische ataxie genoemd). Zo beschreven Rondot en medewerkers (Rondot en De Recondo 1974, Rondot e.a. 1977) een patiënt bij wie de witte stof ter hoogte van de parieto-occipitale overgang, in combinatie met achterste deel (splenium) van het corpus callosum doorsneden was, dit ter verwijdering van een arterioveneuze malformatie. Sindsdien was deze patiënt niet meer in staat de handen op geleide van de visus accuraat naar een voorwerp te sturen dat zich in de gezichtsveldhelft contralateraal aan de laesie bevond. En dit terwijl er geen sprake was van een hemianopsie. De auteurs redeneerden dat in dit geval de visuele informatie die binnenkomt in de occipitale kwab van de gelaedeerde hemisfeer niet doorgegeven kon worden naar de ipsilaterale frontale kwab door een onderbreking van de occipito-frontale corticocorticale verbindingen. Bovendien was de contralaterale hemisfeer niet toegankelijk voor de visuele informatie uit de gelaedeerde hemisfeer doordat het splenium doorsneden was (de uitwisseling van visuele informatie tussen de hersenhelften verloopt voor een belangrijk deel via het splenium van het corpus callosum; zie o.a. Sperry e.a. 1969 en Brinkman 1974). Dergelijke visuomotorische stoornissen zijn inmiddels vaker beschreven bij gelijksoortige laesies (zie o.a. Tsavaras e.a. 1975, Damasio en Benton 1979). Opvallend is nog de door Damasio en Benton (1979) beschreven handstand bij visueel gestuurde reikbewegingen bij een patiënte met beiderzijds een infarct ter hoogte van de parieto-occipitale overgang. De handen werden tijdens het reiken steeds in pronatie gehouden, de handpalm naar beneden gekeerd, en de vingers licht gebogen in alle gewrichten. De beschreven handstand toont grote gelijkenis met die van de ipsilaterale oog-hand combinatie bij split-brain apen waarbij ook het chiasma opticum gekliefd is (zie o.a. Brinkman en Kuypers 1973), en ook onze dieren met premotorische laesies vertoonden een dergelijke stereotype stand van de contralaterale hand en vingers tijdens reiken naar de visuele testschijf, voordat de schijf geraakt werd. Het individu lijkt bij gebruik van de contralaterale hand in dergelijke situaties als het ware blind. Bijhandelingen

waarbij geen visuele controle vereist is, zoals bijvoorbeeld bij het los- of vastmaken van knoopjes, blijken de contralaterale hand en vingers dan wel zeer nauwkeurige en precieze bewegingen te kunnen maken. Vaak blijft de visuomotorische stoornis beperkt tot distale extremitetsbewegingen (Geschwindt 1965, 1975, Damasio en Benton 1979). Zo was de patiënte beschreven door Damasio en Benton (1979) met een "blind" reikgedrag van beide handen uitstekend in staat al lopend obstakels te vermijden.

Het eventuele voorkomen van een dergelijke visuomotorische stoornis van de contralaterale hand en vingers bij laesies in het rostrale - premotorische - eindigingsgebied van het genoemde occipitofrontale cortico-corticale traject is veel lastiger aan te tonen. Meestal is dan immers tevens de aangrenzende motorische cortex gelaedeerd, waardoor de betreffende beweging überhaupt niet uitgevoerd kan worden. Boller en medewerkers (1975) beschreven echter een patiënt met slechts een lichte spasticiteit van de linker hand ten gevolge van een, met behulp van de CT-scan aangetoond rechts frontaal infarct. Deze patiënt bleek een stoornis te vertonen bij die taken van de linker arm en hand, waarbij een visueel geleide beweging vereist was. Of dit echter toch niet te wijten was aan een meer motorische stoornis, is niet duidelijk.

Ook is het onzeker of de beschreven schrijfstoornis na verwijdering van een links frontaal oligodendroglioom beschreven door Aimard e.a. (1975) toegeschreven moet worden aan de verstoring van een visuomotorisch program door een laesie van het eindigingsgebied van het occipito-frontale traject of aan een meer specifieke taalstoornis.

Samenvattend hebben de dierexperimentele gegevens een hernieuwde interesse tot gevolg gehad voor het klinische onderzoek naar de effecten van laesies van de occipito-frontale verbindingen. Inmiddels is er een toenemend aantal publicaties in de klinisch neurologische literatuur die aannemelijk maken dat ook bij de mens de beïnvloeding van distale bewegingen voornamelijk plaats vindt via corticocorticale verbindingen naar de frontale kwab en dat de premotorische schorsgebieden in deze waarschijnlijk ook bij de mens een belangrijke functie hebben.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In this study visually guided relatively independent hand and finger movements were studied in monkeys with unilateral lesions of the cortical afferents from the premotor cortex to the motor cortex, and in other monkeys with lesions in subcortical structures: the ventrolateral (VL) nucleus of the thalamus, the main source of subcortical afferents to the motor cortex, or the superior colliculus which is connected with the retina as well as with the visual cortex.

The first five chapters describe the lines of thinking leading to the present study, as well as the relevant literature pertaining to the lesioned areas and structures: the primary motor and premotor cortical areas including the supplementary motor area, the VL nucleus of the thalamus and the colliculus superior.

Then the details of the present study are described in the usual order: Materials and methods (chapter VI), Results (chapter VII) and Discussion (chapter VIII).

In one animal (M) an ablation was made of the handarea of the motor cortex in the caudal part of the precentral gyrus.

In seven animals (PM1-7) unilateral premotor cortical lesions were made comprising the rostral part of the precentral gyrus, the areas above and below the arcuate sulcus, the supplementary motor area and in three animals (PM5, 6 and 7) also the cortex within the concavity of the arcuate sulcus (in which the so-called frontal eye field).

In three animals (L1, 2 and 3) unilateral frontal leucotomies at the rostral border of the primary motor cortex were carried out.

In another three animals (VL1, 2 and 3) the VL afferents to the precentral hand area were destroyed.

Five animals (SC1-5) were tested after a bilateral ablation of the superior colliculus.

To prevent influence from the other hemisphere in all animals a commissurotomy was performed involving at least the telencephalic, dien-

cephalic and dorsal mesencephalic commissures. Since the rubrospinal tract probably contributes to the execution of independent *hand* movements and the activity of this tract therefore could mask the possible effect on hand and finger movements after the premotor lesions, in some animals the commissurotomy was extended to comprise also the ventral tegmental mesencephalic decussations including that of the rubrospinal tracts ("extended" commissurotomy).

Visually guided relatively independent hand and finger movements were tested on an earlier developed visual test disc. On this disc the animals were required to orient their hand and fingers under visual guidance according to the position of two white lined open grooves opposite each other. These grooves lead to a well in which a food pellet flush with the surface of the disc. The position of the white lined open grooves was changed from trial to trial. Head and body movements were restricted as much as possible during this test.

The premotor lesions and the frontal leucotomies may produce a disturbed performance of the hand and fingers on the visual test disc due to collateral damage to the adjacent motor cortex in the caudal part of the precentral gyrus. This would result in a motor defect rather than in a visuomotor defect, causing a defect in the execution of independent hand and finger movements guided by no matter which sensory modality. Therefore in all animals with frontal lesions the capacity to execute relatively independent hand and finger movements guided by somatosensory information was also tested. For this purpose a so-called somatosensory test disc was used which was similar to the visual test disc except for elevated edges instead of white lines surrounding the open grooves. The animals were required without vision to palpate the elevated edges to find the open grooves in order to remove the food pellet. This required delicate independent hand and finger movements.

In addition, in some animals with premotor ablations and in some with frontal leucotomies the ability to reach for a food reward around a transparent perspex obstacle was also tested.

The animal (M) with the precentral hand area lesion never regained the capacity to execute relatively independent hand and finger movements and never performed the visual test or the somatosensory test properly. This established firmly that the capacity to execute the hand and finger move-

ments as required on the visual and on the somatosensory testdisc is critically dependent on the handarea of the precentral motorcortex.

In all animals with unilateral premotor cortical lesions (PM1-7) and in the animals with frontal leucotomies (L1, 2 and 3) the contralateral hand and fingers exhibited a deficit on the visual testdisc, which only in one animal (PM5) was due to a motor defect. This animal also failed on the somatosensory test and this monkey appeared to have sustained a partial lesion of the corticospinal fibres originating in the precentral motor cortex. The other animals however were perfectly capable to execute the movements required on the visual testdisc as was demonstrated by their performance on the somatosensory test. The visuomotor defect of the contralateral hand and fingers as observed in these animals persisted only when the lesions were combined with an "extended" commissurotomy which also transected the rubrospinal tracts.

The animals with premotor lesions in which the ability to reach around a transparant obstacle was tested, reached with the contralateral arm consistently straight to where the food was visible through the perspex. The leucotomized animals however did not demonstrate such an overriding tendency to reach straight to where the food was visible. It should be noted that in all "premotor" animals tested this way, the arcuate gyrus was included in the lesion.

Neither the animals with VL lesions nor those with collicular lesions did show a deficit in visually guided independent hand and fingermovements as tested on the visual testdisc. The handposture of the VL lesioned animals was sometimes reminiscent of the handposture after a partial pyramidal lesion.

It is concluded:

that the hand area of the precentral motor cortex is indispensable for the execution of relatively independent movements of the contralateral hand and fingers;

that the premotor cortical afferents to this precentral hand area play an important role in the visual guidance of such movements;

that an ablation of the premotor cortical areas including the supplementary motor area and the arcuate gyrus impairs the capacity of the contralateral arm to reach around a transparant obstacle to a visible food reward, which effect is independent of connections to the motor cortex;

that the thalamic projection to the handarea of the precentral motor cortex possibly facilitates the capacity of the precentral gyrus to

execute relatively independent movements of the contralateral hand and fingers and to induce a precision grip posture;

that the thalamo-precentral projection does not play a major role in the *visual* guidance of such movements;

that the superior colliculus, in contrast to the visual cortical areas in the occipital lobe, does not play a substantial role in the visual guidance of delicate relatively independent hand and finger movements.

These findings corroborate the notion that mainly the activity of intrahemispheric occipitofrontal corticocortical connections contribute to the visual guidance of contralateral delicate hand and finger movements, that the premotor cortex has an important role in this respect and that the role of subcortical structures such as the VL nucleus of the thalamus or the superior colliculus, is only a minor one in this respect.

LITERATUURLIJST

- ADIE, W.J. en MACDONALD CRITCHLEY (1927). Forced grasping and Groping. *Brain* 50, 142-170.
- AIMARD, G., DEVIC, M., LEBEL, M., TROUILLAS, P., EN BOISSON, D. (1975). Agraphie pure (dynamique?) d'origine frontale. *Revue Neurologique* 131, 505-512.
- AKERT, K. (1949). Der visuelle Greifreflex. *Helv. Physiol. Acta* 7, 112-134.
- APTER, J.T. (1945). Projection of the retina on superior colliculus of cats. *J. Neurophysiol.* 8, 123-134.
- ASANUMA, H. en ROSEN, I. (1972). Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Exp. Brain Res* 14: 243-256.
- BALEYDIER, C. en MAUGUIÈRE, F. (1978). Projections of the ascending somesthetic pathways in the cat superior colliculus, visualized by the horseradish peroxidase technique. *Exp. Brain Res.* 31, 43-50.
- BATES, J.A.V. (1953). Stimulation of the medial surface of the human cerebral hemisphere after hemispherectomy. *Brain* 76, 405-446.
- BIEBER, I. en FULTON, J.F. (1938). The relation of the cerebral cortex to the grasp reflex and to the postural and righting reflexes. *Arch. Neurol. Psych.* 39: 435-454.
- BIZZI, E. en SCHILLER, P.H. (1970). Single unit activity in the frontal eye fields of unaesthetized monkeys during eye and head movements. *Exp. Brain Res.* 10, 151-158.
- BENEVENTO, L.A. en FALLON, J.H. (1975). The ascending projections of the superior colliculus in the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *J. Comp. Neurol.* 160, 339-362.
- BENEVENTO, L.A. en REZAK, M. (1976). The cortical projections of the inferior pulvinar and adjacent lateral pulvinar in the rhesus monkey (*macaca mulatta*): an autoradiographic study. *Brain Research* 108, 1-24.
- BIBER, M.P., KNEISLEY, L.W. en LAVAIL, J.H. (1978). Cortical neurons projecting to the cervical and lumbar enlargements of the spinal cord in young and adult rhesus monkeys. *Exp. Neurology* 59: 492-508.
- BOLLER, F., COLE, M., KIM, Y., MACK, J.L. en PATAWARAN, C. (1975). Optic ataxia: clinical-radiological correlations with the EMI scan. *J. Neur. Neurosurg. Psych.* 38, 954-958.
- BOWKER, R.M., STEINBUSCH, H.W.M. en COULTER, J.D. (1981). Serotonergic and peptidergic projections to the spinal cord demonstrated by a combined retrograde HRP histochemical and immunocytochemical staining method. *Brain Res.* 211, 412-417.
- BRINKMAN, C. (1974). Split-brain monkeys: cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements. Proefschrift, Rotterdam.
- BRINKMAN, C. (1981). Lesions in supplementary motor area interfere with a monkeys performance of a bimanual coordination task. *Neurosci. Lett.* 27, 267-270.
- BRINKMAN, C. en KUYPERS, H.G.J.M. (1973). Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain* 96, 653-674.
- BRINKMAN, C. en PORTER, R. (1979). Supplementary motor area in the monkey: Activity of neurons during performance of a learned motor task. *J. of Neurophysiol.* 42, 681-709.

- BRODMANN, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, J.A. Barth 1909.
- BUCY, P.C. (1933). Electrical excitability and cytoarchitecture of the premotor cortex in monkeys. *Arch. Neurol. Psych.* 30, 1205-1225.
- BUCY, P.C. (1934). The relation of the premotor cortex to motor activity. *The Journal of Nerv. and Mental Diseases* 79, 621-630.
- BUCY, P.C. (1943). The precentral motor cortex. *Illinois med. monogr.*
- BUTTERS, N. en PANDYA, D. (1969). Retention of delayed alternation: effect of selective lesions of sulcus principalis. *Science* 165, 1271-1273.
- CASTIGLIONI, A.J., GALLAWAY, M.C. and COULTER, J.D. (1978). Spinal projections from the midbrain in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 178: 329-345.
- CATSMAN-BERREVOETS, C.E. and KUYPERS, H.G.J.M. (1976). Cells of origin of cortical projections to dorsal column nuclei, spinal cord and bulbar medial reticular formation in the rhesus monkey. *Neurosci. Lett.* 3, 245-252.
- CHAVIS, D.A. en PANDYA, D.N. (1976). Further observations on corticofrontal connections in the rhesus monkey. *Brain Res.* 117, 369-386.
- CHOW, K.L. en PRIBRAM, K.H. (1956). Cortical projections of the thalamic ventrolateral nuclear group in the monkey. *J. Comp Neurol.* 104, 57-75.
- COULTER, J.D., BOWKER, R.M., WISE, S.P., MURRAY, E.A., CASTIGLIONI, A.J. en WESTLUND, K.N. (1979). Cortical, tectal and medullary descending pathways to the cervical spinal cord. In: *Progress in Brain Research*, vol 50, *Reflex Control of Posture and Movements*. Edited by R. Granit and O. Pompeiano, p. 263-279.
- COX, W.S. en LANDAU, W.M. (1965). Observations upon the effect of supplementary motor cortex ablation in the monkey. *Brain* 88: 763-772.
- CYNADER, M. en BERMAN, N. (1972). Receptive field organization of monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 35, 187-201.
- DAMASIO A.R. en BENTON, A.L. (1979). Impairment of hand movements under visual guidance. *Neurology* 29: 170-178.
- DAMASIO, A.R. en VAN HOESSEN, G.W. (1980). Structure and function of the supplementary motor area. *Neurology, Minneapolis* 30, 359.
- DAROFF, R.B. and HOYT, W.F. (1971). Supranuclear disorders of ocular control systems in man. In *The Control of Eye Movements*, Bach-Y-Rita P., Collins, C.C. en Hyde, J.E. (Eds.), 1971, p. 175-235.
- DEKKER, J.J., KIEVIT, J., JACOBSON, S. en KUYPERS, H.G.J.M. (1975). Retrograde axonal transport of Horseradish Peroxidase in the forebrain of the rat, cat and rhesus monkey. In: *Golgi Centennial Symposium*. M. Santini (Ed.). Raven Press, New York. p. 201-208.
- DENNY-BROWN, D. (1966). *The cerebral control of movement*. Liverpool University Press, Liverpool.
- DENNY-BROWN, D. en BOTTERELL, E.H. (1948). The motor functions of the agranular frontal cortex. In: "The Frontal Lobes", *Res. publ. ass. nerv. ment. dis.* vol. 27, p. 235-345.
- DEROUESNE, C. (1973). Le syndrome premoteur. A propos de 5 observations de tumeurs rolando pre-rolandiques circonscrites. *Rev. Neurol.* 128: 353-363.
- DEVITO, J.L. en SMITH, O.A. (1959). Projections from the mesial frontal cortex (suppl. motor area) to the cerebral hemispheres and brainstem of the macaca mulatta. *J. Comp. Neurol.* 111, 261-277.

- EDWARDS, S.B. (1972). The ascending and descending projections of the red nucleus in the cat: an experimental study using an autoradiographic tracing method. *Brain Res* 48, 45-63.
- EDWARDS, S.B. (1975). Autoradiographic studies of the projections of the midbrain reticular formation: Descending projections of nucleus cuneiformis. *J. Comp. Neurol.* 161, 341-358.
- EDWARDS, S.B., GINSBURG, C.L., HENKEL, C.K. en STEIN, B.E. (1979). Sources of subcortical projections to the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 184, 309-330.
- EVARTS, E.V. (1971). Activity of thalamic and cortical neurons in relation to learned movement in the monkey. *Intern. J. Neurol.* 8, 321-326.
- FELIX, D., WIESENDANGER, M. (1971). Pyramidal and non-pyramidal motor cortical effects on distal forelimb muscles of monkeys. *Exp. Brain. Res.* 12, 81-91.
- FEINBERG, T.E., PASIK, T. en PASIK, P. (1978). Extrageniculostriate vision in the monkey. VI: Visually guided accurate reaching behavior. *Brain Res.* 152, 422-428.
- FISHER, C.M. (1967). Some neuro-ophthalmological observations. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 30: 383-392.
- FLINDT-EGEBAK, P. (1977). Autoradiographical demonstration of the projections from the limb areas of the feline sensorimotor cortex to the spinal cord. *Brain Res.* 136, 153-156.
- FOERSTER, O. (1931). The cerebral cortex in man. *Lancet* 2, 309-312.
- FOERSTER, O. (1936a). The motor cortex in man in the light of Hughlings Jackson's Doctrines. *Brain* 59, 135-159.
- FOERSTER, O. (1936b). Motorische Felder und Bahnen in *Handbuch der Neurologie*, Bumke und Foerster (eds.). J. Springer Berlin 6, 1-357.
- FULTON, J.F. (1934). Forced grasping and groping in relation to the syndrome of the promotor area. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 31, 221-235.
- FULTON, J.F. (1935). A note on the definition of the "motor" and "premotor" areas. *Brain* 58, 311-316.
- FULTON, J.F. (1949). *Physiology of the Nervous System* (3rd edition). New York, Oxford University Press.
- FULTON, J.F. en DOW, R.S. (1938). Postural neck reflex in the labyrinthectomized monkey and their effect on the grasp reflex. *J. Neurophysiol.* 1, 455-462.
- GAREY, L.J., JONES, E.G. en POWELL, T.P.S. (1968). Interrelationships of striate and extrastriate cortex with the primary relay sites of the visual pathway. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 31, 135-157.
- GESCHWIND, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain* 88, 237-294 en 585-644.
- GESCHWIND, N. (1975). The apraxias: Neural mechanisms of disorders of learned movement. *American Scientist*, 63, 188-195.
- GODSCHALK, M., LEMON, R.N., NIJS, H.G.T. en KUYPERS, H.G.J.M. (1981). Behaviour of neurons in monkey periarculate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Exp. Brain Res.* 44, 113-116.
- GODSCHALK, M. en LEMON, R.N. (1983). Involvement of Monkey Premotor Cortex in the preparation of arm movements. *Exp. Brain Res. Suppl.* 7, p. 114-119.
- GOLDBERG, M.E. en WURTZ, R.H. (1972). Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. *J. Neurophysiol.* 35, 542-559.

- GOLDBERG, M.E. en BUSHNELL, M.C. (1981). Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. II. Modulation in frontal eye fields specifically related to saccades. *J. Neurophysiol.* 46, 773-787.
- GUITTON, M.D., BUCHTAL, H.A. en DOUGLAS, R.M. (1982). Disturbances of voluntary saccadic eye movement mechanisms following discrete unilateral frontal lobe removals. In *Functional basis of ocular motility disorders*, Lennerstrand, G, Zee, D.S. en Keller, E.L. (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1982.
- HAAXMA, R. (1976). Cortico-corticale verbindingen en visueel geleide hand- en vingerbewegingen bij de rhesus aap. Proefschrift, Rotterdam.
- HAAXMA, R. en KUYPERS, H.G.J.M. (1975). Intrahemispheric cortical connexions and visual guidance of hand and finger movements in the rhesus monkey. *Brain* 98, 239-260.
- HARTING, J.K. (1977). Descending pathways from the superior colliculus: an autoradiographic analysis in the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *J. Comp. Neurol.* 173, 583-612.
- HARTING, J.K., CASAGRANDE, V.A. en WEBER, J.T. (1978). The projection of the primate superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus. Autoradiographic demonstration of interlaminar distribution of tectogeniculate axons. *Brain Res.* 150, 593-599.
- HARTING, J.K., HALL, W.C., DIAMOND, I.T. en MARTIN, G.F. (1973). Anterograde degeneration study of the superior colliculus in *Tupaia Glis*: evidence for a subdivision between superficial and deep layers. *J. Comp. Neurol.* 148, 361-386.
- HARTING, J.K. en NOBACK, C.R. (1971). Subcortical projections from the visual cortex of the three shrew (*Tupaia Glis*). *Brain Res.* 25, 21-33.
- HARTMANN-VON MONAKOV, K., AKERT, K. en KÜNZLE, H. (1979). Projections of precentral and premotor cortex to the red nucleus and other midbrain areas in *macaca fascicularis*. *Exp. Brain Res.* 34, 91-106.
- HEFFNER, R., MASTERTON, B. (1975). Variations in form of the pyramidal tract and in relationship to digital dexterity. *Brain Behav. Evol.* 12, 161-200.
- HINES, M. (1940). Movements elicited from precentral gyrus of adult chimpanzees by stimulation with sine wave currents. *J. Neurophysiol.* 3, 442-466.
- HINES, M. (1944). Significance of the precentral motor cortex. In: *The Precentral Motor Cortex*, P.C. Bucy (Ed.), University of Illinois, Ill., p. 461-494.
- HOLSTEGE, G., KUYPERS, H.G.J.M. en BOER, R.C. (1979). Anatomical evidence for direct brainstem projections to the somatic motoneuronal cell groups and autonomic preganglionic cell groups in cat spinal cord. *Brain Res.* 171, 329-333.
- HOLSTEGE, G. en KUYPERS, H.G.J.M. (1982). The anatomy of brain stem pathways to spinal cord in cat. A labeled aminoacid tracing study. In: *Kuypers H.G.J.M., Martin G.F., (Eds.). Descending Pathways to the Spinal Cord. Progress in Brain Research* vol. 57. Amsterdam, Elsevier, p. 145-175.
- HOPKINS, D.A. en NIESSEN, L.W. (1976). Substantia nigra projections to the reticular formation, superior colliculus and central grey in the rat, cat and monkey. *Neurosc. Letters* 2, 253-259.
- HOPKINS, D. en HOLSTEGE G. (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Exp. Brain Res.* 32, 529-547.
- HORSLEY, V. (1909). The Linacre Lecture on the function of the so-called motor area of the brain. *Brit. Med. J.* 2, 125-132.

- HUBEL, D.H., LAVAY, S. en WIESEL, T.N. (1975). Mode of termination of the retino-tectal fibers in macaque monkey: an autoradiographic study. *Brain Res.* 96, 25-40.
- HUERTA, M.F. en HARTING, J.K. (1982). Tectal control of spinal cord activity: Neuroanatomical demonstration of pathways connecting superior colliculus with the cervical spinal cord grey. In: Kuypers H.G.J.M. en Martin G.F. (Eds.), *The Descending Pathways to the Spinal Cord. Progress in Brain Research*, vol. 57, Amsterdam, Elsevier, p. 293-328.
- HUISMAN, A.M., KUYPERS, H.G.J.M., en VERBURGH, C.A. (1982). Differences in collateralization of the descending spinal pathways from red nucleus and other brain-stem cell groups in cat and monkey. In: Kuypers, H.G.J.M en Martin G.F. (Eds.), *Descending Pathways to the Spinal Cord. Progress in Brain Research*, vol. 57. Amsterdam, Elsevier, p. 185-217.
- HUMPHREY, D.R. en RIETZ, R.R. (1976). Cells of origin of corticorubral projections from the arm area of primate motor cortex and their synaptic actions in the red nucleus. *Brain Research* 110, 162-169.
- HUMPHREY, N.K. en WEISKRANTZ, L. (1967). Vision in monkeys after removal of the striate cortex. *Nature (Lond.)* 215, 595-597.
- HUMPHREY, N.K. (1968). Responses to visual stimuli of units in the superior colliculus of rats and monkeys. *Exp. Neurol.* 20, 312-340.
- HUMPHREY, N.K. (1970). What the frog's eye tells the monkey brain. *Brain Behav. Evol.* 3, 324-337.
- HUMPHREY, N.K. (1974). Vision in a monkey without striate cortex: a case study. *Perception* 3, 241-255.
- HYVÄRINEN, J. (1982). "The parietal cortex of monkey and man". *Studies in Brain function*, vol. 8. Springer.
- JACOBSEN, C.F. (1934). Influence of motor and premotor area lesions upon the retention of skilled movements in monkeys and chimpanzees. *Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 13, 225-247.
- JONES, E.G. en POWELL, T.P.S. (1969). Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain* 92, 477-502.
- JONES, E.G. en POWELL, T.P.S. (1970). An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93, 793-820.
- JONES, E.G. en WISE, S.P. (1977). Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.* 175, 391-438.
- KEATING, E.G. (1980). Residual spatial vision in the monkey after removal of striate and precoccipital cortex. *Brain Res.* 187: 271-290.
- KENNARD, M.A. en FULTON, J.F. (1933). The localizing significance of spasticity reflex grasping and the signs of Babinski and Rossolimo. *Brain* 56, 213-225.
- KENNARD, M.A., VIETS, H.R. en FULTON, J.F. (1934). The syndrome of the premotor cortex in man: impairment of skilled movements, forced grasping, spasticity, and vasomotor disturbance. *Brain* 57, 69-84.
- KENNARD, M.A. en ECTORS, L. (1938). Forced circling in monkeys following lesions of the frontal lobes. *J. Neurophysiol.* 1, 45-54.
- KENNARD, M.A. (1939). Alteration in response to visual stimuli following lesions of frontal lobe in monkeys. *Arch. Neurol. Psych. (Chicago)* 41, 1153-1165.
- KIEVIT, J. en KUYPERS, H.G.J.M. (1977). Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.* 29, 299-322.

- KOHLERMAN, N.J., GIBSON, A.R. en HOUK, J.C. (1982). Velocity signals related to hand movements recorded from red nucleus neurons in monkeys. *Science* 217, 857-860.
- arcuate area of monkeys. *J. Physiol. (Paris)* 74, 297-312.
- KUBOTA, K., TONOIKE, M. en MIKAMI, A. (1980). Neuronal activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex during a discrimination task with delay. *Brain Res.* 183, 29-42.
- KÜNZLE, H. en AKERT, K. (1977). Efferent connections of cortical area 8 (frontal eye field) in macaca fascicularis. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J. Comp. Neurol.* 173, 147-164.
- KÜNZLE, H. (1978). An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (area 6 and 9) in macaca fascicularis. *Brain Behav. Evol.* 15, 185-234.
- KUYPERS, H.G.J.M. (1960). Central cortical projections to motor and somato-sensory cell groups. An experimental study in the rhesus monkey. *Brain* 83, 161-184.
- KUYPERS, H.G.J.M. (1962). Corticospinal connections: postnatal development in the rhesus monkey. *Science* 138, 678-680.
- KUYPERS, H.G.J.M., FLEMING, W.R. en FARINHOLT, J.W. (1962). Subcortical projections in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 118, 107-137.
- KUYPERS, H.G.J.M. (1964). The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function. In: *Progress in Brain Research, Organization of the spinal cord*, vol. II. J.C. Eccles en J.P. Schädé (Eds.). Elsevier Amsterdam, p. 178-200.
- KUYPERS, H.G.J.M. SRWARCBART, M.K., MISHKIN, M. en ROSVOLD, H.E. (1965). Occipitotemporal corticocortical connections in the rhesus monkey. *Exp. Neurol.* 11, 245-262.
- KUYPERS, H.G.J.M. en LAWRENCE, D.G. (1967). Cortical projections to the red nucleus and the brainstem in the rhesus monkey. *Brain Res.* 4, 151-188.
- KUYPERS, H.G.J.M. en BRINKMAN, J. (1970). Precentral projections to different parts of the spinal intermediate zone in the rhesus monkey. *Brain Res.* 24, 29-48.
- KUYPERS, H.G.J.M. (1973). The anatomical organization of the descending pathways and their contribution to motor control especially in primates. In: *Human reflexes, Pathophysiology of motor systems, methodology of human reflexes. New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. J.E. Desmedt (Ed.), Karger Basel, 3, 38-68.
- KUYPERS, H.G.J.M., KIEVIT, J. en GROEN-KLEVANT, A.C. (1974). Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in rat's forebrain. *Brain Res.* 67, 211-218.
- KUYPERS, H.G.J.M. en MAISKY, V.A. (1975). Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase from spinal cord to brainstem cell groups in the cat. *Neurosci* 1, 9-14.
- KUYPERS, H.G.J.M. en MAISKY, V.A. (1977). Funicular trajectories of descending brainstem pathways in cat. *Brain Res.* 136, 159-165.
- KUYPERS, H.G.J.M. (1981). Anatomy of the Descending Pathways. In: Brooks, V.B. (Ed.), *Handbook of Physiology, The Nervous System, II*, p. 597-666. Am. Physiological Society.
- KUYPERS, H.G.J.M. (1982). A new look at the organization of the motor system. In: *Descending Pathways to the Spinal Cord. Progress in Brain Research*, vol. 54, H.G.J.M. Kuypers en G.F. Martin (Eds.). Elsevier Biomedical Press, p. 381-403.
- KUYPERS, H.G.J.M. en HUISMAN, A.M. (1982). The new anatomy of the descending brain pathways. In: Sjölund, B. en Björklund, A.B. (Eds.). *Brain Stem Control of Spinal Mechanisms*. Amsterdam, Elsevier, p. 29-54.

- LAPLANE, D., TALAIRACH, J., MEININGER, V., BANCAUD, J. en BOUCHAREINE, A. (1977a). Motor consequences of motor area ablations in man. *J. Neurol. Sci.* 31, 29-49.
- LAPLANE, D., TALAIRACH, J., MEININGER, V., BANCAUD, J. en ORGOGOZO, J.M. (1977b). Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J. Neurol. Sci.* 3, 301-314.
- LATTO, R. en COWEY, A. (1971). Fixation changes after frontal eye field lesions in monkeys. *Brain Res.* 30, 25-36.
- LATTO, R. (1978). The effects of bilateral frontal eye field lesions on the learning of a visual search task by rhesus monkeys. *Brain Res.* 147, 370-376.
- LAWRENCE, D.G. en KUYPERS, H.G.J.M. (1965). Pyramidal and non-pyramidal pathways in monkeys: anatomical and functional correlation. *Science* 148, 973-975.
- LAWRENCE, D.G. en KUYPERS, H.G.J.M. (1968a). The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91, 1-14.
- LAWRENCE, D.G. en KUYPERS, H.G.J.M. (1968b). The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain stem pathways. *Brain* 91, 15-36.
- LAWRENCE, D.G. en HOPKINS, D.A. (1972). Developmental aspects of pyramidal motor control in the rhesus monkey. *Brain Res.* 40, 117-118.
- LAWRENCE, D.G. en HOPKINS, D.A. (1976). The development of motor control in the rhesus monkey: evidence concerning the role of cortico-motoneuronal connections. *Brain* 99, 235-254.
- LEICHNETZ, G.R. (1980). An anterogradely-labeled prefrontal cortico-oculomotor pathway in the monkey demonstrated with HRPgel and TMB neurohistochemistry. *Brain Research* 198, 440-445.
- LEICHNETZ, G.R. (1981). The prefrontal cortico-oculomotor trajectories in the monkey: a possible explanation for the effects of stimulation/lesion experiments on eye movements. *J. Neurol. Sci.* 49, 387-396.
- LEMON, R.N. en MUIR, R.B. (1983). Cortical address of distal muscles: a study in the conscious monkey using the spike-triggered averaging technique. In: Massion J, Paillard, J., Schultz, W., Wiesendanger, M. (Eds.). *Neural Coding of Motor Performance*. Exp. Brain Res. Suppl. Berlin, Springer, 7, 230-238.
- LEYTON, A.S.F. en SHERRINGTON, C.S. (1917). Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orang-utan and gorilla. *Q. Jl. exp. Physiol.* 11, 135-222.
- LIU, C.N. en CHAMBERS, W.W. (1965). An experimental study of the corticospinal system in the monkey (*macaca mulatta*). *J. Comp. Neurol.* 123, 257-284.
- LUND, J.S., LUND, R.D., HENDRICKSON, A.E., BUNT, A.H. en FUCHS, A.F. (1975). The origin of efferent pathways from the primary visual cortex area 17 of the macaque monkey as shown by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 164, 287-303.
- LURIA, A.R., KARPHOV, B.A. en YARBUS, A.L. (1966). Disturbances of active visual perception with lesions of the frontal lobes cortex. 2, 202-212
- LURIA, A.R. *Higher cortical functions in man* (1966). Second English Edition, 1980, Basic Books Inc. New York.
- LURIA, A.R. (1969). Frontal lobe syndromes. In *Handbook of clinical neurology*, vol. 2: localization in clinical neurology, p. 725-757.
- MACPHERSON, J.M., RASMUSSEN, D.D. en MURPHY, J.T. (1980). Activity of neurons in "motor" thalamus during control of limb movement in the primate. *J. Neurophysiol.* 44, 11-28.

- MAGNUS, R. (1922). Körperstellung und Labyrinthreflexen beim Affen. *Pflügers Archiv. Ges. Physiol.* 194, 396-448.
- MARROCCO, R.T. en LI, R.H. (1977). Monkey superior colliculus: properties of single cells and their afferent inputs. *J. Neurophysiol.* 40, 844-860.
- MARTIN, J.J. (1969). Thalamic syndromes in *Handbook of clinical neurology* vol 2, ch. 17 "Localization in clinical neurology", p. 481-485.
- MARTIN, G.F., HUMBERTSON, A.O., LAXSON, L.C., PANNETON, W.M., TSCHISMADIA, I. (1979). Spinal projections from mesencephalic and pontine reticular formation in North American Opossum: A study using axonal transport techniques. *J. Comp. Neurol.* 187, 373-400.
- MARTIN G.F., CABANA, T. en HUMBERTSON, A.O. (1981). Evidence for collateral innervation of the cervical and lumbar enlargements of the spinal cord by single reticular and raphe neurons. Studies using fluorescent markers in double-labeling experiments on the North American opossum. *Neurosci. Lett.* 24, 1-6.
- MASDEU, J.C., SCHOENE, W.L. en FUNKENSTEIN, H. (1978). Aphasia following infarction of the left supplementary motor area. A clinicopathologic study. *Neurology* Minneapol. 28, 1220-1223.
- MASSION, J. en SMITH, A.M. (1973). Activity of ventrolateral thalamic neurons related to posture and movement during contact placing responses in the cat. *Brain Res.* 61, 400-406.
- MATSUMURA, M. en KUBOTA, K. (1979). Cortical projection to hand-arm motor area from postarcuate area in macaque monkeys: a histological study of retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neurosci. Lett.* 11, 241-246.
- MEHLER, W.R., FEFERMAN, M.E. en NAUTA, W.J.H. (1960). Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain* 83, 718-750.
- MEYER, D.R., HUGHES, C., BUCHHOLZ, D.DJ., DALHOUSIE, A.D., ENLOE, L.J., en MEYER, P.M. (1976). Effects of successive unilateral ablations of principalis cortex upon performances of delayed alternation and delayed response by monkeys. *Brain Res.* 108, 397-412.
- MILLER, M., PASIK, P. en PASIK, T. (1980). Extrageniculostriate vision in the monkey. VII. Contrast sensitivity functions. *J. Neurophysiol.* 43, 1510-1526.
- MISHKIN, M. (1957). Effects of small frontal lesions on delayed alterations in monkeys. *J. Neurophysiol.* 20, 615-622.
- MOLENAAR, I., RUSTIONI, A. en KUYPERS, H.G.J.M. (1974). The location of cells of origin of the fibers in the ventral and the lateral funiculus of the cat's lumbosacral cord. *Brain Res.* 78, 239-254.
- MOLENAAR, I. en KUYPERS, H.G.J.M. (1978). Cells of origin of propriospinal fibers and of fibers ascending to supraspinal levels. An HRP study in cat and rhesus monkey. *Brain Res.* 152, 429-450.
- MOORS, J. (1978). Singel unit responses to moving and stationary flashing stimuli in the superior colliculus of the rhesus monkey (*macaca mulatta*). Ph.D. thesis, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands.
- MOUNTCASTLE, V.B. (1975). The view from within: pathways to the study of perception. *The John Hopkins Medical Journal* 136, 109-131.
- MOUNTCASTLE, V.B., LYNCH, J.C., GEORGOPOULOS, A., SAKATA, H. en ACUNA, C. (1975). Posterior parietal association cortex of the monkey: Command functions for operations within extrapersonal space. *J. Neurophysiol.* 38, 871-908.

- MUAKKASSA, K.F. en STRICK, P.L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized "premotor" areas. *Brain Res.* 177, 176-182.
- MUIR, R.B. en LEMON, R.N. (1983). Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res.* 261, 312-316.
- MURRAY, E.A. en COULTER, J.D. (1977). Corticospinal projections from the medial cerebral hemisphere in the monkey. *Soc. Neurosci. Abstr.* 3, 275.
- MURRAY, E.A. en COULTER, J.D. (1981). Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 195, 339-365.
- MYERS, R.E., SPERRY, R.W., McCURDY, L.M. (1962). Neural mechanisms in visual guidance of limb movement. *Arch. Neurol.* 7, 195-202.
- NAPIER, J.R. (1956). The prehensile movements of the human hand. *J. Bone and Joint Surgery* 38, 902-913.
- NATHAN, P.W. en SMITH, M.C. (1982). The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain* 105, 223-269.
- NYGREN, L.G. en OLSON, L. (1977). A new major projection from locus coeruleus: the main source of noradrenergic nerve terminals in the ventral and dorsal columns of the spinal cord. *Brain Res.* 132, 85-93.
- OGREN, M.P. en HENDRICKSON, A.E. (1976). Pathways between striate cortex and subcortical regions in macaca mulatta and saimiri sciureus: evidence for a reciprocal pulvinar connection. *Exp. neur.* 53, 780-800.
- OGREN, M.P. en HENDRICKSON, A.E. (1977). The distribution of pulvinar terminals in visual areas 17 and 18 of the monkey. *Brain Research* 137, 343-350.
- OGREN, M.P. en HENDRICKSON, A.E. (1979). The morphology and distribution of striate cortex terminals in the inferior and lateral subdivisions of the Macaca monkey pulvinar. *J. Comp. Neur.* 188, 179-200.
- OLSZEWSKI, J. (1952). *The thalamus of the macaca mulatta*. S.Karger-Basel.
- ORGOGOZO, J.M. en LARSEN, B. (1979). Activation of the supplementary motor area during voluntary movement in men suggests it works as a supramotor area. *Science* 206, 847-850.
- PANDYA, D.N. en KUYPERS, H.G.J.M. (1969). Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res.* 13, 13-36.
- PANDYA, D.N. and VIGNOLO, L.A. (1971). Intra- and interhemispheric projections of the precentral premotor and arcuate areas in the rhesus monkey. *Brain Res.* 26, 217-233.
- PASIK, P., PASIK, T. en SCHILDER, T. (1969). Extrageniculostriate vision in the monkey. Discrimination of luminous flux-equated figures. *Exp. Neurol.* 24, 421-437.
- PASIK, T. en PASIK, P. (1980). Extrageniculostriate vision in primates. In: *Neuro-ophthalmology*, S. Lesell and J.F.W. van Dalen (Eds.). vol. 1, ch. 8, p. 95-119. Excerpta Medica Amsterdam-Oxford-Princeton.
- PASSINGHAM, R., PERRY, H. en WILKINSON, F. (1978). Failure to develop a precision grip in monkeys with unilateral neocortical lesions made in infancy. *Brain Res.* 145, 410-414.
- PENFIELD, W. en RASMUSSEN, T. (1950). *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. McMillen Company, N.Y.
- PENFIELD, W. en WELCH, K. (1951). The supplementary motor area of the cerebral cortex, a clinical and experimental study. *Arch. Neurol. Psych.* 66, 289-317.
- PENFIELD, W. en JASPERS, H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston Mass. Little Brown & Co.

- PENFIELD, W. (1954). Mechanisms of voluntary movement. *Brain* 77, 1-17.
- PERENIN, M.T. and JEANNEROD, M. (1975). Residual vision in cortically blind hemifields. *Neuropsychol.* 13, 1-7.
- PERENIN, M.T. (1978). Visual function within the hemianopic field following early cerebral hemidecortication in man. II. Pattern discrimination. *Neuropsychol.* 16, 697-708.
- PERENIN, M.T. en JEANNEROD, M. (1978). Visual function within the hemianopic field following early cerebral hemidecortication in man. I. Spatial localization. *Neuropsych.* 16, 1-13.
- PETRAS, J.M. (1968). Corticospinal fibers in New World and Old World simians. *Brain Res.* 8, 206-208.
- PHILLIPS, C.G. en PORTER, R. (1964). The pyramidal projections to motoneurons of some muscle groups of the Baboon's forelimb. In: *Physiology of spinal neurons. Progress in Brain Research*, vol. 12, 222-242. J.C. Eccles and P. Schade (Eds.). Elsevier, Amsterdam.
- PHILLIPS, C.G. (1971). Evolution of the corticospinal tract in primates with special reference to the hand. *Proc. of the 3rd Int. Congr. Prim. Zürich*, vol. 2, p. 2-23. Karger, Basel.
- PHILLIPS, C.G. en PORTER, R. (1977). Corticospinal neurons. Their role in movement. Academic Press, London, New York, San Francisco.
- PILLON, B. (1981). Troubles visuo-constructifs et methodes de compensation: resultats de 85 patients atteints de lesion cerebrales. *Neuropsychologia* 19, 375-383.
- RADEMAKER, G.G.J. (1924). De beteekenis der roode kernen en van het overige mesencephalon voor spiertonus, lichaamshouding en labyrinthaire reflexen. Proefschrift, Leiden, Eduard IJdo.
- REED, A.F. (1940). The nuclear masses in the cervical spinal cord of macaca mulatta. *J. Comp. Neurol.* 72, 187-206.
- RICHARD, D., KOSZUL, M.F. en BUSER, P. (1977). Size and characteristics of visual receptive fields in nucleus ventralis lateralis in cat under chloralose anesthesia. *Brain Res.* 138, 175-179.
- RICHTER, C.P. en HINES, M. (1934). Production of the graspreflex in adult macaques by experimental frontal lobe lesions. *A. Res. Nerv. & Ment. Dis. Proc.* 13, 211-224.
- RIZOLATTI, G., SCANDOLARA, C., MATELLI, M. en GENTILUCCI, M. (1981). Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. II. Visual responses. *Behav. Brain Res.* 2, 147-163.
- ROBINSON, D.A. en FUCHS, A.F. (1969). Eye movements evoked by stimulation of frontal eye fields. *J. Neurophysiol.* 32, 637-648.
- ROBINSON, D.A. (1972). Eye movements evoked by collicular stimulation in the alert monkey. *Vision Res.* 12, 1795-1808.
- ROLAND, P.E., LASSEN, B., LARSEN, N.A. and SKINHOJ, E. (1980a). Supplementary motor area and other cortical areas in organisation of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.* 43, 118-136.
- ROLAND, P.E., SKINHOJ, E., LASSEN, N.A. en LARSEN, B. (1980b). Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space. *J. Neurophysiol.* 43, 137-150.
- RONDOT, P. en DE RECONDO, J. (1974). Ataxie optique: Trouble de la coordination visuo-motrice. *Brain Res.* 71, 367-375.
- RONDOT, P., DE RECONDO, J. en DUMAS J.L.R. (1977). Visuomotor ataxia. *Brain* 100, 355-376.

- ROUCOUX, A. en CROMMELINCK, M. (1976). Eye movements evoked by superior colliculus stimulation in the alert cat. *Brain Res.* 106: 349-363.
- RUSTIONI, A., KUYPERS, H.G.J.M. en HOLSTEGE, G. (1971). Propriospinal projections from the ventral and lateral funiculi to the motoneurons of the lumbosacral cord of the cat. *Brain Res.* 35, 255-275.
- RUSTIONI, A. (1983). Persoonlijke mededeling.
- SAKAI, K., TOURET, M., SALVERT, D., LEGER, L. en JOUVET, M. (1977). Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res.* 119, 21-41.
- SAKAI, M. (1978). Single unit activity in a border area between the dorsal prefrontal and premotor regions in the visually conditioned motor task in the monkey. *Brain Res.* 147, 377-383.
- SAKATA, H., TAKAOKA, Y., KAWARASAKI, A. en SHIBUTANI, H. (1973). Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey. *Brain Res.* 64, 85-102.
- SCHILLER, P., PASIK, P. en PASIK, T. (1972). Extrageniculostriate vision in the monkey. III. Circle versus triangle and 'red versus green' discrimination. *Exp. Brain Res.* 14, 436-448.
- SCHILLER, P.H. en KOERNER, F. (1971). Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 34, 920-936.
- SCHILLER, P.H. en STRYKER, M. (1972). Single unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 35, 915-924.
- SCHILLER, P.H., STRYKER, M., CYNADER, M. en BERMAN, N. (1974). Response characteristics of single cells in monkey superior colliculus following ablation or cooling of visual cortex. *J. Neurophysiol.* 37, 181-194.
- SCHILLER, P.H. (1977). The effect of superior colliculus ablation on saccades elicited by cortical stimulation. *Brain Res.* 122, 154-156.
- SCHNEIDER, G.E. (1969). Two visual systems. *Science* 163, 895-902.
- SCHOEN, J.H.R. (1964). Comparative aspects of the descending fiber systems in the spinal cord. In: Eccles J.C., Schädé, J.P. (Eds.). *Progress in Brain Research. Organization of the Spinal Cord.* Amsterdam, Elsevier, p. 203-222.
- SESSLE, B.J. en WIESENDANGER, M. (1982). Structural and functional definition of the motor cortex in the monkey. *J. Physiol. (Lond.)* 323, 245-265.
- SHAHANI, B., BURROWS, P. en WHITTY, C.W.M. (1970). The grasppreflex and perseveration. *Brain* 93, 181-192.
- SHAPOVALOV, A.I. (1975). Neuronal organization and synaptic mechanisms of supraspinal motor control in vertebrates. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 72, 1-54.
- SMITH, W.K. (1944). The frontal eye fields. In: *The Precentral Motor cortex.* Paul C. Bucy (Ed.), p. 307-342. University of Illinois Press, Urbana.
- SOLOMON, S.J., PASIK, T. en PASIK, P. (1981). Extrageniculostriate vision in the monkey. VIII. Critical structures for spatial localization. *Exp. Brain Res.* 44, 259-270.
- SPERRY, R.W., GAZZANIGA, M.S. en BOGEN, J.E. (1969). Interhemispheric relationships: the neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. In *Handbook of clinical neurology*, vol. 4, disorders of speech, perception and symbolic behaviour. P. Vinken en G.W. Bruyn (Eds.) North Holl. Publ. Cy. Amsterdam, p. 273-290.
- SPRAGUE, J.M. (1948). A study of motor cell localization in the spinal cord of the rhesus monkey. *Amer. J. Anat.* 82, 1-26.

- SPRAGUE, J.M. (1966). Interaction of cortex and superior colliculus in the mediation of visually guided behavior in the cat. *Science* 153, 1544-1547.
- SPRAGUE, J.M., BERLUCCHI, G. en RIROLATTI, G. (1973). The role of the superior colliculus and pretectum in vision and visually guided behavior. In: *Handbook of sensory physiology, central processing of visual information*, in part B.R. Jung (Ed.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, p. 27-101.
- STEPIEN, I. (1974). The magnet reaction, a symptom of prefrontal ablation. *Acta Neurobiol. Exp.* 34, 145-160.
- STERLING, P. and KUYPERS, H.G.J.M. (1967). Anatomical organization of the brachial spinal cord of the cat. II. The motoneuron plexus. *Brain Res.* 4, 16-32.
- STERLING, P. en KUYPERS, H.G.J.M. (1968). Anatomical organization of the brachial spinal cord in the cat. III. Propriospinal connections. *Brain Res.* 7, 419-443.
- STRICK, P.L. (1974). Activity of neurons in the ventrolateral nucleus of the thalamus in relation to learned movement in monkeys. *Progr. and abstracts, 4th annual meeting of the Society for Neuroscience* 442.
- STRICK, P.L. (1975). Multiple sources of thalamic input to the primate motor cortex. *Brain Res.* 88, 372-377.
- STRICK, P.L. (1976a). Anatomical analysis of ventrolateral thalamic input to primate motor cortex. *J. Neurophysiol.* 39, 1020-1031.
- STRICK, P.L. (1976b). Activity of ventrolateral thalamic neurons during arm movement. *J. of Neurophysiol.* 1032-1044.
- STRICK, P.L. en KIM, C.C. (1978). Input to primate cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport. *Brain Res.* 157, 325-330.
- STRYKER, M.P. en SCHILLER, P.H. (1975). Eye and Head Movements evoked by electrical stimulation of monkey superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 23, 103-112.
- TALAIRACH, J. en BANCAUD, J. (1966). The supplementary motor areas in man. *J. of Neurology* 5, 330-347.
- TANJI, J. en TANIGUCHI, K. (1978). Does the supplementary motor area play a part in modifying motor cortex reflexes? *J. Physiol. Paris* 74, 317-319.
- TANJI, J. en KURATA, K. (1979). Neuronal activity in the cortical supplementary motor area related with distal and proximal forelimb movements. *Neurosci. Lett.* 12, 201-206.
- TANJI, J., TANIGUCHI, K. en SAGA, T. (1980). Supplementary motor area: neuronal response to motor instructions. *J. Neurophysiol.* 43, 60-68.
- TANJI, J. en KURATA, K. (1982). Comparison of movement related activity in two cortical motor areas of primates. *J. Neurophysiol.* 48, 633-653.
- TIGGES, J. en O'STEEN, W.K. (1974). Termination of retinofugal fibers in squirrel monkey: a reinvestigation using autoradiographic methods. *Brain Res.* 79: 489-495.
- TOWER, S. (1940). Pyramidal lesion in the monkey. *Brain* 63, 39-90.
- TRAVIS, A.M. (1955a). Neurological deficiencies after ablation of the precentral motor area in macaca mulatta. *Brain* 78, 155-173.
- TRAVIS, A.M. (1955b). Neurological deficiencies following supplementary motor area lesions in macaca mulatta. *Brain* 78, 174-198.
- TRAVIS, A.M. en WOOLSEY, C.N. (1956). Motor performances of monkeys after bilateral, partial and total cerebral decortications. *Am. J. Physiol. Med.* 35, 273-310.
- TREVARTHEN, C. (1970). Experimental evidence for a brain stem contribution to visual perception in man. *Brain Behav. Evol.* 3, 338-352.
- TROJANOWSKI, J.Q. en JACOBSON, S. (1975). Peroxidase labeled subcortical afferents to pulvinar in rhesus monkey. *Brain Res.* 97: 144-150.

- TSAVARAS, A., OZONAS, G. en CHODKIEWICZ, J.P. (1975). In: Les syndromes de disconnexion calleuse chez l'homme. Actes du colloque international de Lyon 1974. F. Michel en B. Schott (Eds.), p. 265-285.
- UNO, M., KUBOTA, K., OHYE, C., NAGAO, T. and NARABAYASHI, H. (1967). Topographical arrangement between thalamic ventrolateral nucleus and precentral motor cortex in man. *Electroenceph. Clin. Neurophys.* 22, 437-443.
- VOGT, C. en VOGT, O. (1919). Allgemeine Ergebnisse unseres Hirnforschung. *J.J. Psychol. u. Neurol.* 25, 277-462.
- VONEIDA, T.J. (1970). Behavioral changes following midline section of the mesecephalic tegmentum in the cat and monkey. *Brain Behav. Evol.* 3, 241-260.
- WAGMAN, I.H. (1964). Eye movements induced by electrical stimulation of cerebrum in monkeys and their relationship to bodily movements. In the *Oculomotor System*. M.B. Bender (Ed.), Hoeber N.Y., p. 18-39.
- WALKER, A.E. (1934). The thalamic projection to the central gyri in macacus rhesus. *J. Comp. Neurol.* 60, 161-184.
- WALKER, A.E. (1936). An experimental study of the thalamo-cortical projection of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 64, 1-139.
- WALSHE, F.M.R. (1935). On the 'Syndrome of the Premotor Cortex' (Fulton) and the definition of the terms 'premotor' and 'motor' with a consideration on Jackson's views on the cortical representation of movements. *Brain* 58, 49-80.
- WEISKRANTZ, L., COWEY, A. en DARLINGTON, C. (1974a). Spatial responses by destriated monkeys to brief flashes of light. *Brain Res.* 66, 360. EBBS abstract.
- WEISKRANTZ, L., WARRINGTON, E.K., SANDERS, M.D. en MARSHALL, J. (1974b). Visual capacity in the hemienopatic field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97, 709-728.
- WEISKRANTZ, L., COWEY, A. en PASSINGHAM, C. (1977). Spatial responses to brief stimuli by monkeys with striate cortex ablation. *Brain* 100, 655-670.
- WELCH, K. en STUTTEVILLE, P.B. (1958). Experimental production of unilateral neglect in monkeys. *Brain* 81, 341-347.
- WHITE, S.R. and NEUMAN, R.S. (1980). Facilitation of spinal motoneurone excitability by 5-hydroxytryptamine and noradrenaline. *Brain Res.* 188, 119-127.
- WIESENDANGER, M., SEGUIN, J.J. en KÜNZLE, H. (1973). The supplementary motor area - a control system for posture? In: *Control of Posture and Locomotion*, edited by R.B. Stein, K.B. Pearson, R.S. Smith, and J.B. Redford. Plenum Press, New York, p. 331-436. (Advances of Behavioural Biol. vol. 7).
- WIESENDANGER M. (1981). Organization of secondary motor areas of cerebral cortex, chapter 24, *Handbook of Physiology, The Nervous System II*, p. 1121-1147.
- WILSON, M.E. en TOYNE, M.J. (1970). Retino-tectal and corticotectal projections in macaca mulatta. *Brain Res.* 24, 395-406.
- WOOLSEY, C.N. (1958). Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In: *Biological and Biochemical Bases of Behavior*. Harlow, H.F. and Woolsey, C.N. (Eds.). Univ. of Wisconsin Press, Madison, p. 63-81.
- WOOLSEY, C.N. (1975). Cortical motor map of macaca mulatta after chronic section of the medullary pyramid. In: *Cerebral Localization*, p. 17-31. Zülch, K.J., Creutzfeld, O. and Galbraith, G.C. (Eds.). Springer-Berlin-Heidelberg-New York.
- WOOLSEY, C.N., SETTLAGE, P.H., MEYER, D.R., SPENCER, W., HAMUY, T.P. en TRAVIS, A.M. (1952). Patterns of localization in the precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 30, 238-264.

- WURTZ, R.H. en GOLDBERG, M.E. (1972). Activity of superior colliculus in behaving monkey. IV. Effects of lesions in eye movements. *J. Neurophysiol.* 35, 587-596.
- ZARZECKI, P., STRICK, P.L. en ASUNUMA, H. (1978). Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). II. Identification by antidromic activation. *Brain Res.* 157, 331-335.
- ZÜLCH, K.J. (1975). Pyramidal and parapyramidal motor system in man. In: Cerebral localization. An Otfried Foerster symposium. K.J. Zülch, O. Creutzfeldt and G.C. Calbraith (Eds.). Springer Verlag-Berlin, p. 32-47.

DANKWOORD

Velen hebben mij geholpen en gesteund bij de uiteindelijke totstandkoming van dit proefschrift. Ik dank hen daarvoor.

Allereerst mijn promotor prof. dr. H.G.J.M. Kuypers, die ik dank voor de hulp en tijd, die hij vooral ook de laatste jaren op zeer loyale wijze aan mij heeft besteed.

Vervolgens de collega's en medewerkers in het Westeinde ziekenhuis te Den Haag, in het bijzonder de collega's neurologen, van Huffelen, Perquin en Tans, die waarschijnlijk meer dan ik besepte met mij meegewerkt hebben. Mede doordat ik in staat gesteld werd mij enige tijd vrijwel volledig uit de dagelijkse routine terug te trekken, is dit werk afgekomen.

Dan de collega's op de afdeling neuroanatomie van wie ik steeds weer leerde. En natuurlijk Eddie Dalm, die mij het opereren trachtte te leren en Bob Verhoeven, met wie ik menig uur in de testkamer trainde. En Corrie Bijker-Biemonst, die steeds weer nieuwe coupes kleurde.

De afdeling fotografie en in het bijzonder Paula van Alphen die mij er bij het tekenen vaak op wees hoe het niet moest.

Mevrouw Zanoni, die mij haar typemachine "leende" en mevrouw Joke Guth, die het manuscript snel en accuraat en ook zeer vele malen typte.

Tenslotte dank ik mijn ouders, ik hoef niet uit te leggen waarvoor. Het doet me goed hen dit proefschrift te kunnen overhandigen.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1938 te Schiedam geboren.

In 1956 legde hij het eindexamen gymnasium bèta met goed gevolg af.

In datzelfde jaar begon hij de studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden waar in 1964 het artsexamen werd behaald. Tijdens de medische studie vervulde hij assistentschappen op de interne afdeling van het Hadassah Ziekenhuis te Jeruzalem (1961, destijds hoofd prof. dr. J.J. Groen), van het Krankenhaus Rechts der Isar te München (1962), en van het Gemeenteziekenhuis te Dordrecht (1963, hoofd dr. J. Bok).

Van 1964 tot 1966 werd de militaire dienstplicht vervuld op de afdeling neurologie van het Militair Hospitaal dr. A. Mathijssen te Utrecht (opleiders dr. J.C. Gathier, en dr. G.W. Bruyn).

De specialisatie in de zenuw- en zielsziekten werd voortgezet op de afdeling neurologie van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (opleider neurologie prof. dr. A. Kemp, opleider klinische neurofysiologie prof. dr. W. Storm van Leeuwen, opleider psychiatrie wijlen prof. dr. J. Plokker). In het kader van deze specialisatie bracht hij in 1969 drie maanden door op de afdeling neurologie van het New York Hospital te New York (hoofd prof. dr. F. Plum). In november 1971 werd hij vervolgens ingeschreven in het specialisme zenuw- en zielsziekten hoofdvak neurologie met de aantekening klinische neurofysiologie.

Van november 1971 tot september 1974 was hij stafid van de afdeling neurologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd prof. dr. J. Droogleever Fortuyn).

Van 1974 tot oktober 1977 verrichtte hij experimenteel neurologisch werk en was betrokken bij het onderwijs op de afdeling neuro-anatomie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam (zie dit proefschrift).

In oktober 1977 werd hij opgenomen in de Staf van de Ursula kliniek te Wassenaar en sinds de overplaatsing van de afdelingen neurologie, neurochirurgie en klinische neurofysiologie naar het Westeinde Ziekenhuis te 's-Gravenhage is hij verbonden aan de afdeling neurologie aldaar, vanaf 1978, tot begin 1984, als opleider van de A-opleiding neurologie.

Voor Peter, voor Roosje



